

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Prédiction de la toxicocinétique des composés organiques volatils à partir de leur
structure moléculaire**

par

Ervane Kamgang

Département de santé environnementale et santé au travail

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Science (M.Sc.)
en santé environnementale et santé au travail
option recherche

Août 2007

© Ervane Kamgang, 2007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Prédiction de la toxicocinétique des composés organiques volatils à partir de leur
structure moléculaire**

présenté par :
Ervane Kamgang

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Docteur Robert Tardif
président-rapporteur

Docteur Kannan Krishnan
directeur de recherche

Docteur Ginette Truchon
membre du jury

Résumé

Les modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PCBP) sont utilisés pour simuler la toxicocinétique des substances chimiques dans le biote, en fonction des conditions et durées d'exposition. L'objectif de cette étude était de développer une approche permettant de simuler sur la base des structures moléculaires le comportement toxicocinétique des composés organiques volatils (COV) chez le rat et l'humain. Pour ce faire, des relations quantitatives de type structure-propriété (QSPR) ont été développées à l'aide de la méthode de Gao qui tient compte de la contribution des groupes moléculaires et des valeurs des paramètres biochimiques déterminés *in vitro* (clairance intrinsèque, CL_{int}) et des paramètres physicochimiques (coefficients de partage (CP) sang:air ($P_{b,a}$) et tissus adipeux:air ($P_{f,a}$)) de 33 hydrocarbures (constitués des fragments moléculaires CH_3 , CH_2 , CH , C , $C=C$, H , noyau benzénique AC , et H dans la structure du noyau benzénique $H-AC$). Le modèle QSPR une fois intégré dans un modèle PCBP a permis de simuler chez le rat la toxicocinétique de COV inhalés contenus dans la base de données (Éthylbenzène et n-Octane) et celle de deux autres ne faisant pas partie de la base de données (n-Hexane et Toluène). Ensuite, les cinétiques du m-Xylène après exposition par inhalation et par voie dermale chez l'humain ont été simulées grâce à un modèle QSPR-PCBP développé comme suit : (i) extrapolation inter-tissulaire des CP sur la base des différences en contenus lipidiques dans les tissus, puis (ii) extrapolation inter-espèce de la CL_{int} du rat à l'humain sur la base des différences de poids corporel ($PC^{0.75}$), et enfin (iii) estimation du coefficient de perméabilité dermale à partir du poids moléculaire et du CP octanol:eau. Le modèle a permis de simuler la toxicocinétique du m-Xylène chez l'humain après une exposition par inhalation (33

ppm, 7 h) et une exposition par voie dermale (1 mmol/L d'air, 20 min). Les modèles QSPR-PBPK développés dans cette étude pourraient être utilisés pour prédire la toxicocinétique de certains COV suite à des expositions par inhalation et par voie dermale, ceci en se basant uniquement sur le nombre et la nature de leurs fragments moléculaires.

Mots clés : Composés organiques volatils, modèle PCPB, modèle QSPR.

Abstract

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models are useful for simulating the toxicokinetics of chemicals in biota as a function of time and exposure conditions. The objective of this study was to develop an approach for simulating toxicokinetic behavior of some volatile organic compounds (VOCs) in rats and humans, based on the information on molecular structures. For this purpose, quantitative structure-property relationships (QSPR) were developed, using Gao's group contribution method, on the basis of *in vitro*-derived biochemical parameters (intrinsic clearance (CL_{int})) and physiochemical parameters (blood:air and fat:air partition coefficients (P_{ba} , P_{fa})) for 33 hydrocarbons (containing CH_3 , CH_2 , CH , C , $C=C$, H , benzene ring and H in benzene ring structure). The resulting QSPRs, upon integration within a rat PBPK model, facilitated the simulation of toxicokinetics of inhaled VOCs that were part of the calibration set (ethylbenzene and n-octane) and two VOCs that were not part of the calibration set (n-hexane and toluene). Subsequently, for conducting QSPR-PBPK model simulations of the kinetics of VOCs following inhalation and dermal exposures in humans, the following steps were undertaken: (i) inter-tissue extrapolations of partition coefficients were performed on the basis of tissue lipid differences, (ii) rat to human extrapolation of CL_{int} was conducted based on body weight differences ($BW^{0.75}$), and (iii) skin permeability coefficient was computed from molecular weight and n-octanol:water partition coefficient data. The resulting model simulated the toxicokinetics of m-xylene in human volunteers following inhalation (33 ppm, 7 h) and dermal exposures (1 mmol/L air, 20 min). The integrated QSPR-PBPK models developed in this study should be useful for providing first-cut estimate of the dermal

and inhalation toxicokinetics of certain VOCs solely on the basis of the number and nature of the molecular fragments.

Key words: Volatile organic compounds, PBPK model, QSPR model.

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	ix
Liste des sigles et abréviations	x
Remerciements	xv
I. Introduction générale	2
I.1. Modèle pharmacocinétique à base physiologique	3
I.1.1. Définition et représentations du modèle	3
I.1.2. Estimation des paramètres entrants du modèle PCBP	4
I.2. Modélisation intégrée QSPR-PCBP	19
I.3. Problématique	22
I.4. Objectif	23
I.5. Organisation du travail.....	24
II. Article 1 : An integrated QSPR-PBPK modeling approach for <i>in vitro-in vivo</i> extrapolation in rats	25
Abstract	27
Introduction.....	28
Materials and methods	31
Results.....	35
Discussion and conclusion.....	37
References.....	41

III. Article 2 : Prédiction de la toxicocinétique des composés organiques volatils pour une exposition multivoie à partir de la structure moléculaire : modélisation QSPR-PCBP	52
Résumé.....	54
Introduction.....	55
Matériel et méthode	57
Résultats	64
Discussion et conclusion.....	66
Références bibliographiques	70
IV. Discussion et conclusion générale	85
V. Bibliographie	91
VI. Annexe.....	97

Liste des tableaux

Introduction générale

Tableau 1. Différentes formulations du taux métabolique dans les modèles PCBP.....	15
Tableau 2. Comparaison entre la modélisation PCBP classique et la modélisation intégrée QSPR-PCBP.....	21

Article 1

Tableau 1. Frequency of occurrence of molecular in the VOCs insvestigated in the present study	45
Tableau 2. Rat partition coefficients of VOCs used in this study for conducting QSPR ..	46
Tableau 3. Fragment specific contributions to P_b , P_f and CL_{int}	47
Tableau 4. Experimental versus predicted values of some compounds out of dataset used in this study.....	48

Article 2

Tableau 1. Valeurs des coefficients de partage chez l'humain et de la clairance intrinsèque chez le rat des COV analysés dans cette étude par approche QSPR.....	74
Tableau 2. Fréquences d'occurrence des fragments moléculaires des COV étudiés dans cette étude.	75
Tableau 3. Contributions spécifiques des fragments moléculaires à $P_{s:a}$, $P_{g:a}$ et CL_{int}	76
Tableau 4. Données statistiques sur les comparaisons entre les valeurs expérimentales (Exp.) et les valeurs prédites (Pred.) des paramètres entrants du modèle PCBP.....	77
Tableau 5. Comparaison entre les données expérimentales (Exp.) et les valeurs obtenues par extrapolation QSPR inter-espèce (Pred.) de la clairance intrinsèque chez l'humain.	78

Annexe

Tableau AI.	Équations basées sur d'autres paramètres physicochimiques pour la prédiction des coefficients de partage sang:air (P_b), muscle:air (P_m), foie:air (P_l) et tissus adipeux:air (P_f).....	98
Tableau AII.	Équations basées sur des descripteurs chimiques et moléculaires pour la prédiction des coefficients de partage sang:air (P_b), muscle:air (P_m), foie:air (P_l) et tissu adipeux:air (P_f).....	102
Tableau A III	Équations pour l'estimation des coefficients de partage sang:tissu adipeux ($P_{b:f}$), foie:sang ($P_{l:b}$), muscle:sang ($P_{m:b}$).....	106
Tableau AIV.	Équations pour l'extrapolation rat-humain des coefficients de partage sang:air (P_b) et tissus adipeux:air (P_f)	107

Liste des figures

Introduction générale

Figure 1. Représentation conceptuelle et fonctionnelle d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique.....	6
Figure 2. Schématisation simplifiée d'une modélisation intégrée QSPR-PCBP	21

Article 1

Figure 1. Comparison between experimental (Exp.) and predicted (Pred.) rat tissue:air partition coefficients and CL_{int} . (A) $\log P_b$, $R^2 = 0.95$; (B) $\log P_f$, $R^2 = 0.98$; (C) $\log P_m$, $R^2 = 0.89$; (D) $\log P_l$, $R^2 = 0.86$ and (E) CL_{int} , $R^2 = 0.99$	50
Figure 2. Comparison of the QSPR-PBPK model simulations (solid lines) with experimental data (symbols) on venous blood concentrations in rats exposed to VOCs in the calibration dataset (A) ethylbenzene (50 ppm, 4 h), (B) n-octane (100 ppm, 12 h); or outside the calibration set but within the application domain (C) n-hexane (100 ppm, 12 h), (D) toluene (50 ppm, 4 h)....	51

Article 2

Figure 1. Estimation de CL_{int} selon le modèle QSPR développé dans cette étude : exemple avec l'Éthylbenzène.	80
Figure 2. Corrélation entre valeurs expérimentales (Exp.) et valeurs prédites (Pred.) par modélisation QSPR de (A) $P_{s:a}$ ($R^2 = 0,836$), (B) $\log P_{g:a}$ ($R^2 = 0,945$), (C) $\log P_{o:w}$ ($R^2 = 0,851$) et (D) CL_{int} ($R^2 = 0,995$) des COV de cette étude.....	81
Figure 3. Corrélation entre valeurs expérimentales (Exp.) et valeurs prédites (Pred.) par cette étude de (A) $P_{m:a}$ ($R^2 = 0,801$), (B) $P_{f:a}$ ($R^2 = 0,985$), (C) K_p ($R^2 = 0,557$) des COV de la base de donnée.....	82
Figure 4. Comparaison des simulations obtenues par le modèle QSPR-PBPK (ligne en continu) aux données expérimentales (points) obtenues chez des volontaires suite à (A) une exposition par inhalation au m-Xylène (33 ppm, 7 h), et (B) une exposition par voie dermale au m-Xylène (1 mmol/L, 20 min).....	83

Liste des sigles et abréviations

1X	Indice de connectivité de valence
$^1X^v$	Indice de connectivité de valence de 1 ^{er} ordre
$^4X^v_c, ^3X^v_c$	Indices de connectivité de valence d'ordre supérieur
A	Somation des liaisons d'hydrogènes acides
A_f	Quantité de la substance dans les tissus adipeux
A_l	Quantité de la substance dans le foie
A_r	Quantité de la substance dans les tissus richement perfusés
A_s	Quantité de la substance dans les tissus faiblement perfusés
B	Somation des liaisons d'hydrogènes basiques
Bp	Point d'ébullition
BW	Poids corporel (Kg)
Ca	Concentration artérielle
C_{alv}	Concentration dans l'air alvéolaire
C_f	Concentration dans les tissus adipeux
C_{inh}	Concentration dans l'air inhalé
C_l	Concentration dans le foie
CL_h	Clairance hépatique
CL_{int}	Clairance intrinsèque
CM	Constante métabolique
COV	Composés organiques volatils
CP	Coefficient de partage
C_r	Concentration dans les tissus richement perfusés

C_s	Concentration dans les tissus faiblement perfusés
C_v	Concentration veineuse
C_{vf}	Concentration dans le sang veineux à la sortie des tissus adipeux
C_{vh}	Concentration veineuse hépatique de la substance non liée
C_{vl}	Concentration dans le sang veineux à la sortie du foie
C_{vr}	Concentration dans le sang veineux à la sortie des tissus richement perfusés
C_{vs}	Concentration dans le sang veineux à la sortie des tissus faiblement perfusés
dA_p/dt	Taux de changement de la quantité de la substance dans les tissus adipeux
dA_l/dt	Taux de changement de la quantité de la substance dans le foie
dA_{met}/dt	Taux de changement de la quantité métabolisée
dA_r/dt	Taux de changement de la quantité de la substance dans les tissus richement perfusés
dA_s/dt	Taux de changement de la quantité de la substance dans les tissus faiblement perfusés
E	Excès de réfractivité molaire du soluté en $(dm^3 mol^{-1})/10$
E_h	Taux d'extraction hépatique
fb	Fraction totale de protéine dans le sang
H	Constante de Henry
h	Heure
HOMO	Énergie de la plus haute orbitale moléculaire occupée
K_a	Constante d'absorption gastro-intestinale
K_m	Constante de Michaelis-Menten
K_p	Constante de perméabilité dermale
L	Litre

LUMO	Énergie de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée
MW	Poids moléculaire
nAC	Fréquence d'occurrence du noyau benzénique AC
nBr	Fréquence d'occurrence du fragment moléculaire Br
N _{Br}	Nombre d'atomes de Br
nC	Fréquence d'occurrence du fragment moléculaire C
N _C	Nombre d'atomes de C
nCC	Fréquence d'occurrence du fragment moléculaire C=C
nCH	Fréquence d'occurrence du fragment moléculaire CH
nCH ₂	Fréquence d'occurrence du fragment moléculaire CH ₂
nCH ₃	Fréquence d'occurrence du fragment moléculaire CH ₃
nCl	Fréquence d'occurrence du fragment moléculaire Cl
N _{Cl}	Nombre d'atomes de Cl
nF	Fréquence d'occurrence du fragment moléculaire F
N _F	Nombre d'atomes de F
nH	Fréquence d'occurrence du fragment moléculaire H
nH_AC	Fréquence d'occurrence des fragments moléculaires H associés à AC
P _{a:hex}	Coefficient de partage air:hexadecane
P _b	Coefficient de partage sang:air
PBPK	Modèle pharmacocinétique à base physiologique (identique à PCBP)
PC	Poids corporel
PCBP	Pharmacocinétique à base physiologique (identique à PBPK)
P _f	Coefficient de partage gras:air
P _{g:a}	Coefficient de partage gras:air

P_l	Coefficient de partage liver:air
P_m	Coefficient de partage muscle:air
$P_{o:a}$	Coefficient de partage huile d'olive:air
$P_{o:w}$	Coefficient de partage octanol:air
$P_{s:a}$	Coefficient de partage sang:air
$P_{sal:a}$	Coefficient de partage solution saline:air
$P_{sc:a}$	Coefficient de partage stratum corneum:air
$P_{t:a}$	Coefficient de partage tissu:air
$P_{t:s}$	Coefficient de partage tissu:sang
$P_{w:a}$	Coefficient de partage eau:air
Q_c	Débit cardiaque
Q_f	Débit sanguin dans les tissus adipeux
Q_H	Facteur polaire d'hydrogène
Q_l	Débit sanguin dans le foie
Q_p	Débit pulmonaire
Q_r	Débit sanguin dans les tissus richement perfusés
Q_s	Débit sanguin dans les tissus faiblement perfusés
QSAR	Relation quantitative entre la structure moléculaire et l'activité biologique
QSPR	Relation quantitative entre la structure moléculaire et la propriété biologique
Q_t	Débit sanguin tissulaire (L/h)
R	Constante des gaz parfaits
S	Bipolarité/polarisabilité du soluté
S_T	Tension de surface
S_w	Solubilité dans l'eau

T	Température absolue
UNIFAC	Coefficient d'Activité de groupe de fonction Universel
V_l	Volume molaire intrinsèque (van der Waals)
V_L	Fraction volumétrique des lipides dans les tissus
V_{\max}	Vitesse maximale de métabolisme (mg/h/kg)
VOC	Composés organiques volatils (identique à COV)
V_p	Fraction volumétrique des protéines dans les tissus
VP	Pression de vapeur
V_w	Fraction volumétrique de l'eau dans les tissus
β_m	Terme relatif à la liaison d'hydrogène
π	Variable relative à la balance dipolarité-polarité de la molécule
X_s^v	Inverse de l'indice de structure de valence

Remerciements

Ce travail de longue haleine n'aurait pu voir le jour sans l'aide appréciable de plusieurs personnes. Gloire à Dieu qui veille au bien de ceux qui sont appelés selon son dessein.

Docteur Krishnan, votre excellence dans le monde de la recherche en toxicologie n'est plus à démontrer. Je reste admirative devant votre patience et maîtrise de soi lorsque vous dirigez vos étudiants. Merci pour votre encadrement, transfert de connaissances scientifiques et support matériel.

Papa, Maman, sans vous, je ne serais point à ce stade aujourd'hui. Vos encouragements, soutiens moraux et matériels sont inestimables. Même s'il me manque encore du chemin pour vous combler de fierté, j'espère tout au moins que ce travail pourra contribuer à diminuer le poids de vos sacrifices en vous apportant une certaine satisfaction.

Mes chers frères Hermann, Ulrich, Romaric et Achille, vous êtes des champions. J'espère que mon parcours vous encouragera dans la poursuite de vos études. Mon désir est que vous fassiez bien au-delà de ce que j'ai pu faire avant d'atteindre l'âge que j'ai aujourd'hui.

Thérèse, tu es pour moi bien plus qu'une collègue de labo; tu es une amie pour qui j'ai beaucoup d'estime et de respect. Je sais que tu iras très loin dans ta carrière professionnelle, vu les qualités et habiletés que tu possèdes.

Thomas, ce fut un plaisir de t'avoir comme collègue de labo. Je t'encourage sur la voie du doctorat et crois vraiment que tu deviendras un grand toxicologue avec un peu de persévérance.

Katia, ta simplicité est admirable. Merci pour le temps accordé à la lecture de ce rapport et les remarques constructives. J'espère un de ces quatre, lire une de tes contributions dans des ouvrages scientifiques.

Merci aux professeur(e)s et étudiant(e)s en recherche du département de santé environnementale et santé au travail de l'Université de Montréal pour leur accueil. Merci particulier aux secrétaires Mesdames Chantal Belisle, Micheline Dessureault et Dannielle Vinet pour le service administratif que vous avez effectué avec efficacité. J'apprécie l'ambiance conviviale qui règne dans ce département.

Ibrahima, merci pour tes conseils de sages et les multiples soirées sacrifiées pour me reconforter et m'encourager. T'es une perle.

J'exprime également ma reconnaissance à toute ma famille et proches qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.

Enfin, j'adresse toute ma gratitude au Docteur Tardif et au Docteur Truchon membres du jury.

PARTIE I
INTRODUCTION GÉNÉRALE

I. Introduction générale

Les composés organiques volatils (COV) se retrouvent dans tous les compartiments de l'environnement (eau, air, sol, biote) à cause de sources naturelles (feux de forêt) ou anthropiques (utilisation de solvants, de réfrigérants, de produits agricoles; tuyaux d'échappement des véhicules...). De la multitude de substances chimiques utilisées en milieu industriel, les COV figurent parmi les plus importants auxquels les travailleurs et des populations sont généralement exposés. Dépendamment des niveaux et durées d'exposition, du type de COV et de la sensibilité du sujet, ces composés peuvent provoquer, entre autres, des irritations cutanées et pulmonaires, des troubles cardiaques, digestifs, rénaux, hépatiques et du système nerveux centrale ainsi que des effets neuro-comportementaux. Il faut aussi souligner que plusieurs COV sont confirmés ou soupçonnés cancérigènes, mutagènes, ou même reprotoxiques chez l'animal et/ou l'humain.

Une fois absorbés, les COV empruntent la circulation sanguine et continuent à suivre, comme toute substance exogène, les processus toxicocinétiques (distribution, transformation et excrétion) dans le corps. Les modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PCBP) sont des outils capables de simuler *in silico* ces processus et sont d'ailleurs de plus en plus intégrés dans les démarches de l'analyse du risque toxicologique des COV.

I.1. Modèle pharmacocinétique à base physiologique

I.1.1. Définition et représentations du modèle

La modélisation PCBP consiste à décrire à l'aide d'équations différentielles la pharmacocinétique d'un xénobiotique (Krishnan et Andersen, 2001) ou d'un mélange de substances (Krishnan et al. 1994, Tardif et al. 1997, Haddad et al. 1999, 2001) dans l'organisme; dépendamment des conditions d'exposition (dose, voies et scénario d'exposition) et de l'espèce. Dans un modèle PCBP, le corps est représenté sous forme d'une série de compartiments tissulaires interconnectés par la circulation sanguine. La substance est distribuée dans chaque compartiment par le sang artériel tandis que le sang veineux transporte la substance du tissu vers les poumons (figure 1). Les compartiments font référence à un seul tissu (le foie par exemple) ou un ensemble de tissus ayant dans ce cas, des gradients de concentration identiques (par exemple, les reins, la thyroïde, le cerveau et le cœur peuvent être regroupés sous un seul compartiment à savoir les tissus richement perfusés).

Les modèles PCBP utilisés pour simuler le comportement *in vivo* des COV sont généralement constitués de quatre compartiments : les tissus adipeux, les tissus faiblement perfusés, les tissus richement perfusés et le foie. Le compartiment d'échange du contaminant entre le milieu intérieur et le milieu extérieur est le poumon. La figure 1 expose la représentation conceptuelle et fonctionnelle d'un modèle PCBP, typique pour la plupart des substances volatiles.

Grâce à la résolution simultanée d'une série d'équations différentielles de bilan de masse (figure 1) et d'équations algébriques dans un langage de programmation (tel que ACSL, ADSIM, CSSL) ou tableur (tel que EXCEL) (Haddad et al. 1996) les processus

toxicocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) du contaminant ou du mélange sont alors décrits.

Une fois développé, le modèle PCBP peut être validé par inspection, par divergence ou par des tests statistiques. La méthode la plus utilisée est celle de l'inspection qui consiste à comparer visuellement les résultats simulés par le modèle avec les valeurs expérimentales en fonction d'une variable commune (la dose d'exposition ou le temps, par exemple). La validation par divergence consiste, quant à elle, à mesurer la différence observée entre les données expérimentales et les données simulées (Krishnan et Andersen 2001). Les méthodes de validation des modèles PCBP par des tests statistiques sont les moins répandues et les plus récentes (Krishnan et Andersen 2001, Haddad et al. 1996)

Les paramètres pris en compte dans la modélisation PCBP peuvent être regroupés en trois catégories : physiologiques, physicochimiques et biochimiques.

I.1.2. Estimation des paramètres entrants du modèle PCBP

I.1.2.1. Paramètres physiologiques

Les paramètres physiologiques tels que les volumes tissulaires, les débits sanguins tissulaires, le débit cardiaque et le débit pulmonaire sont spécifiques à chaque espèce et sont couramment tirés de la littérature pour de nombreux mammifères (Arms et Travis 1988). Lorsqu'ils ne sont pas disponibles, ils peuvent être déterminés expérimentalement en laboratoire ou calculés à l'aide d'algorithmes validés (Krishnan et Andersen 2001).

I.1.2.2. Coefficients de partage des composés organiques volatils

Les paramètres physicochimiques des modèles PCBP sont essentiellement les coefficients de partage (CP) sang:air ($P_{s:a}$) et tissu:air ($P_{t:a}$). La valeur du coefficient de partage tissu:sang ($P_{t:s}$) est alors déterminée par le ratio $P_{t:a}/P_{s:a}$. Pour les modèles PCBP qui prennent en compte l'absorption dermale, le coefficient de partage peau:air ($P_{p:a}$) est un des paramètres à intégrer dans les équations différentielles.

La solubilité exprime le rapport de concentration d'une substance entre deux phases à l'équilibre (sang et air ou tissu et air, par exemple). Déterminé à une température spécifique, ce ratio représente le coefficient de partage. Ainsi, le coefficient de partage exprime la distribution relative d'une substance entre deux phases à l'équilibre, à une température donnée. Les coefficients de partage utilisés en modélisation PCBP sont généralement déterminés à 37°C. Les méthodes d'estimation de leurs valeurs peuvent être *in vivo*, *in vitro* et même *in silico*.

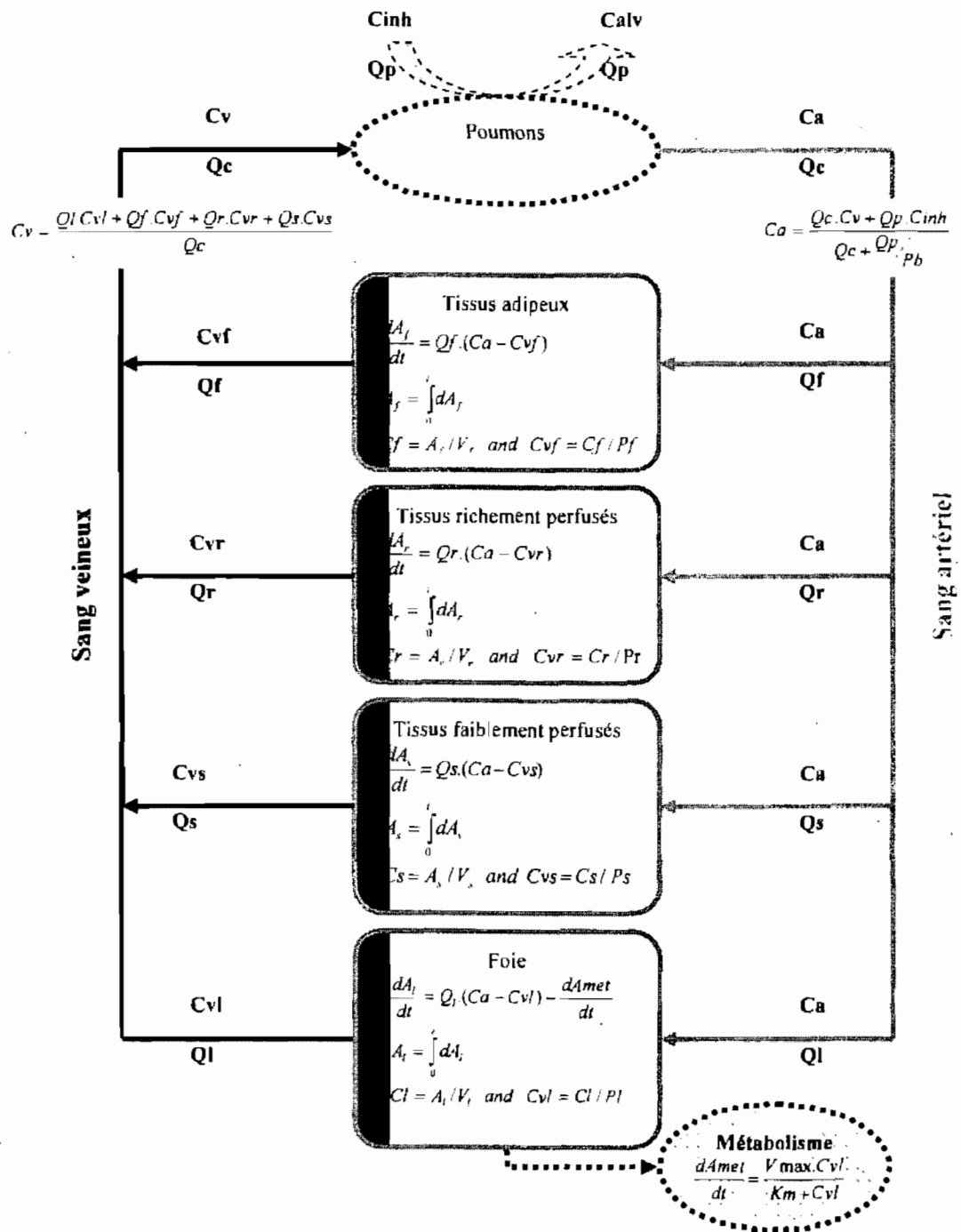


Figure 1. Représentation conceptuelle et fonctionnelle d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique.

I.1.2.2.1. Méthodes *in vivo*

Les techniques d'estimation *in vivo* des coefficients de partage P_{ts} sont basées sur l'analyse des concentrations sanguines et tissulaires de la substance à étudier après exposition du sujet à cette dernière. L'administration se fait de plusieurs manières. On procède soit par injection d'une simple dose, soit par infusion intraveineuse constante jusqu'à l'atteinte des conditions d'équilibre, soit par exposition du sujet dans une chambre d'inhalation.

L'approche basée sur les conditions d'équilibre peut entraîner une surestimation de P_{ts} s'il existe une activité métabolique au sein du tissu. Ainsi, pour ce genre de tissu, les coefficients de partage sont déterminés après ajustement de la clairance.

Les coefficients de partage P_{ts} ont également été déterminés à l'aide de la pente de la meilleure droite de régression corrélant les logarithmes des concentrations tissulaires aux logarithmes des concentrations sanguines (Dedrick et al. 1973).

I.1.2.2.2. Méthodes *in vitro*

Les méthodes *in vitro* permettant d'estimer les coefficients de partage P_{ta} et P_{sa} des substances volatiles sont des techniques basées sur la détermination du taux de purge « purging rate method » (Van Rees 1974) ou alors des techniques basées sur les phases à l'équilibre « headspace vial-equilibration technique » (Sato et Nakajima, 1979; Fiserova-Bergerova 1983, Perbellini et al. 1985, Gargas et al. 1989; Fiserova-Bergerova et Diaz 1986, Mattie et al. 1994, Kaneko et al. 1994, Kumarathan et al. 1998, Thrall et al. 2002, Batterman et al. 2002, Smith et al. 2005). Ces dernières sont les plus utilisées.

La méthode de l'équilibre des phases utilise des fioles contenant un fluide (eau, huile, sang ou homogénat de tissu) et repose sur la détermination des concentrations du

composé volatil testé dans l'air et dans le liquide après équilibre de la pression partielle de la substance entre les deux compartiments. Le ratio des concentrations (exprimées avec les mêmes unités) représente alors le coefficient de partage de la substance dans le système étudié. Par ce procédé, le coefficient de partage $P_{t:a}$, par exemple, se calcule comme suit :

$$P_{t:a} = \frac{C_{tem} V_{firole} - C_{ech} (V_{firole} - V_{ech})}{C_{ech} V_{ech}} \quad (1)$$

où C_{tem} et C_{ech} expriment respectivement la concentration de la substance dans l'espace vide de la fiole « témoin » et la concentration de la substance dans l'espace vide de la fiole « échantillon », V_{firole} représente le volume de la fiole vide et V_{ech} le volume de l'échantillon.

Pour les substances peu solubles en particulier, les échantillons de tissu et de sang sont au préalable dilués dans une solution saline (0,9% NaCl). Dans ce cas, $P_{t:a}$ est déterminé par cette équation :

$$P_{t:a} = \frac{C_{tem} (V_{firole} - V_{sal}) - C_{ech} (V_{firole} - V_{sal} - V_{ech}) + (C_{tem} - C_{ech}) (V_{sal} P_{s:a})}{C_{ech} V_{ech}} \quad (2)$$

où V_{sal} désigne le volume de la solution saline et $P_{s:a}$ le coefficient de partage solution saline:air.

Au sein de la matrice biologique, certaines substances peuvent se lier de façon réversible ou non aux constituants tissulaires. Ce phénomène peut alors entraîner une

surestimation ou sous-estimation des coefficients de partage si les concentrations utilisées *in vitro* ne sont pas adéquatement choisies (Fiserova-Bergerova 1983).

I.1.2.2.3. Méthodes *in silico*

Lorsque les coefficients de partage d'une substance ne sont pas disponibles dans la littérature et ne peuvent être déterminés en laboratoire, ils peuvent être calculés à l'aide d'algorithmes mécanistiques, semi-mécanistiques ou empiriques (Kamlet et al. 1987, Gargas et al. 1988, Poulin et Krishnan 1996a, 1996b, Meulenberg et Vijverberg, 2000, Basak et al. 2003, 2006)

Le coefficient de partage d'une substance entre deux milieux est régi par sa solubilité et ses liaisons entre les deux phases à l'équilibre. Ainsi, $P_{t:a}$ (ou $P_{s:a}$) est égal au rapport de sa solubilité dans le tissu S_t (ou le sang S_b) sur sa solubilité dans l'air S_a , soit :

$$P_{t:a} = \frac{S_t}{S_a} \quad \text{ou} \quad P_{b:a} = \frac{S_b}{S_a} \quad (3)$$

S_t (ou S_b) peut être exprimée par la somme totale de ses solubilités dans les fractions de lipides neutres, phospholipides et d'eau contenus dans le tissu (ou le sang). On assume généralement que : i) la solubilité dans la fraction d'eau tissulaire (ou sanguine) correspond à la solubilité dans l'eau (S_w) (ou dans un milieu salin) et ii) pour les COV particulièrement hydrophiles, la solubilité dans les lipides neutres tissulaires (ou sanguins) (principalement au niveau des tissus riches en gras) correspond à leur solubilité dans l'huile végétale (S_{oil}). De plus, compte tenu de la présence du groupe hydrophobe (70%) (tels que les glycérides) et du groupe hydrophile (30%) (tels que les

phosphomoesters) dans les phospholipides, la solubilité dans cette entité est décrite comme la somme des solubilités dans l'huile végétale et dans l'eau. Par conséquent, pour des COV à faible poids moléculaire et pour lesquels les liaisons tissulaires (ou sanguines) sont négligeables, la solubilité dans la matrice biologique (tissu ou sang) peut s'exprimer de la manière suivante :

$$S_t \text{ ou } S_b = S_w V_w + S_{oil} V_n + S_w \times 0,7V_p + S_{oil} \times 0,3V_p \quad (4)$$

avec V_w , V_n et V_p correspondant respectivement aux fractions d'eau, de lipides neutres et de phospholipides dans la matrice biologique (tissu ou sang), en terme de volume.

En intégrant l'équation 4 dans la deuxième équation, $P_{t:a}$ (ou $P_{s:a}$) peut alors s'exprimer à partir de la composition tissulaire (ou sanguine) et des coefficients de partage eau:air ($P_{w:a}$) et huile végétale:air ($P_{oil:a}$) selon l'équation suivante :

$$P_{t:a} \text{ ou } P_{b:a} = P_{w:a} V_w + P_{oil:a} V_n + P_{w:a} \times 0,7V_p + P_{oil:a} \times 0,3V_p \quad (5)$$

L'équation 4 peut se réécrire simplement comme suit :

$$P_{t:a} \text{ ou } P_{b:a} = P_{w:a} (V_w + 0,7V_p) + P_{oil:a} (V_n + 0,3V_p) \quad (6)$$

Dans le cas des COV relativement lipophiles ($\text{Log}P_{o:w} > 1,25$) pour lesquels la différence de solubilité dans l'huile végétale et dans le n-octanol est négligeable, $P_{o:a}$ tout comme $P_{oil:a}$ peut être utilisé dans l'équation 6. Sachant que $P_{o:a}$ est égal au produit de $P_{o:w}$ et $P_{w:a}$, l'équation 6 devient alors :

$$P_{t:a} \text{ ou } P_{b:a} = P_{w:a} (V_w + 0,7V_p) + P_{o:w} P_{w:a} (V_n + 0,3V_p) \quad (7)$$

L'estimation de $P_{s:a}$ à l'aide de l'équation 7 pour des substances relativement hydrophiles telles que les cétones, les alcools, les acétates d'esther et diéthyl éther, donne des résultats comparables aux valeurs expérimentales (Poulin et Krishnan 1996a). Par contre, pour le cas des substances relativement lipophiles telles que les alcanes, les haloalcanes et les hydrocarbures aromatiques, on obtient une sous-estimation de $P_{s:a}$. Ceci s'explique par le fait que les substances lipophiles peuvent se lier à l'hémoglobine et/ou aux protéines plasmatiques, or l'équation 7 ne tient pas compte de ce phénomène. Jusqu'à présent, aucun algorithme valide, susceptible de prédire les liaisons protéiniques des COV n'a été développé.

Le coefficient de partage $P_{t:s}$ des COV pour lesquels les liaisons moléculaires dans le tissu et le sang sont négligeables peut aussi être estimé à partir de $P_{o:w}$ ou du coefficient de partage huile végétale:eau ($P_{oil:w}$) de la manière suivante :

$$P_{t:b} = \frac{(V_{wt} + 0,7V_{pt}) + P_{o:w}(V_{nt} + 0,3V_{pt})}{(V_{wb} + 0,7V_{pb}) + P_{o:w}(V_{nb} + 0,3V_{pb})} \quad (8)$$

Grâce à des analyses de régressions linéaires, les $P_{t:a}$ (ou $P_{s:a}$) de plusieurs COV ont été décrits (Meulenberg et Vijverberg 2000; Meulenberg et al. 2003) par une équation linéaire fonction de $P_{oil:a}$ et $P_{sal:a}$ formulée comme suit :

$$P_{t:a} \text{ ou } P_{b:a} = aP_{oil:a} + bP_{sal:a} + c \quad (9)$$

où a, b, c qui représentent des constantes.

En fait, l'équation 9 a été établie sur le principe selon lequel le partage d'une substance entre le tissu (ou le sang) et l'air relève de sa distribution relative entre les

lipides tissulaires (ou sanguines) et l'air, et entre l'eau des tissus (ou du sang) et l'air. Parce qu'obtenue par régression linéaire, cette équation n'a aucun fondement mécanistique contrairement à l'équation 6.

Les données sur $P_{o:w}$ et $P_{w:a}$ à 37°C de plusieurs COV ainsi que sur les compositions tissulaires (ou sanguines) sont disponibles dans la littérature. Lorsque les valeurs des coefficients de partage d'un COV sont manquantes, elles peuvent alors être estimées à l'aide des équations 7, 8 et 9 selon les propriétés de la substance.

Plusieurs auteurs ont établi, pour des COV, des relations quantitatives entre $P_{t:a}$ ou $P_{s:a}$ et les paramètres chimiques tels que les descripteurs topostructuraux, topochimiques, 3-dimensionnels, quantiques (Gargas et al. 1988, Basak et al. 2002, 2003, 2006), les descripteurs solvatochromiques (Kamlet et al. 1987) et même le nombre d'atomes (Gargas et al. 1988, Yamaguchi et al. 1996, Parham et al. 1997). Cependant, l'utilisation des algorithmes qui en découlent pour la prédiction des coefficients de partage reste contraignante car elle requière de nombreux paramètres qui ne sont pas toujours faciles à obtenir de la littérature. L'exception est tout de même faite pour certaines études telles celles de Béliveau et al. (2003, 2005) où, grâce uniquement à la connaissance de 11 fragments moléculaires et de leur fréquence d'occurrence, $P_{t:a}$ et $P_{s:a}$ (ainsi que $P_{oil:a}$ et $P_{w:a}$) de plusieurs COV ont été prédits adéquatement.

Les tableaux AI et AII de l'annexe regroupent les algorithmes basés respectivement sur les paramètres physicochimiques et les paramètres chimiques (ou moléculaires) qui ont été présentés dans la littérature jusqu'à présent, dans le but de quantifier les coefficients de partage $P_{s:a}$ et $P_{t:a}$ (muscle:air (P_m), foie:air (P_l) et tissus adipeux:air (P_f)) des COV.

Le tableau AIII de l'annexe présente quelques algorithmes empiriques recensés dans la littérature pour le calcul des coefficients de partage $P_{t:s}$ (foie:sang, muscle:sang) et $P_{s:t}$ (sang:tissu adipeux notamment) des COV.

$P_{t:a}$ et $P_{s:a}$ d'une substance varient entre les espèces, mais très peu d'auteurs ont développé des algorithmes permettant d'extrapoler ces paramètres d'une espèce à une autre. Le tableau AIV recense les équations empiriques présentes dans la littérature qui peuvent être utilisées dans l'extrapolation inter-espèce (rat et humain notamment) des coefficients de partage $P_{s:a}$. Ce tableau présente également la relation quantitative qui a été établie entre les coefficients de partage tissus adipeux:air chez l'humain et chez le rat sur la base des données expérimentales de 6 solvants aromatiques.

I.1.2.3. Paramètres de biotransformation et d'absorption des composés organiques volatils

I.1.2.3.1. Paramètres de biotransformation

Les constantes métaboliques (ou paramètres de biotransformation) peuvent être déterminées par des études *in vivo*, *in vitro* et même *in silico*.

Les techniques *in vitro* utilisent entre autre des organes perfusés, des tranches de tissu, des cellules isolées, des cultures de tissu ou encore des préparations d'homogénats. Quelle que soit la matrice biologique utilisée, la démarche consiste à mesurer la vitesse de disparition de la substance ou d'apparition du métabolite dans l'échantillon; paramètre qui permet alors de quantifier la constante de biotransformation.

Les techniques *in vivo* consistent à placer le sujet dans une pièce fermée avec recirculation d'air (moins adaptée aux substances hydrophiles). Dans ces chambres contaminées par une dose de vapeurs de la substance à tester, dès que le produit est en équilibre dans l'organisme, le déclin temporel de la concentration ambiante est mesuré sachant que la diminution progressive de cette dernière est fonction du taux de métabolisme. Grâce à un modèle PCBP où tous les paramètres exceptés les constantes métaboliques sont définis, en optimisant les concentrations dans l'air (ou dans le sang) simulées par le modèle avec celles obtenues *in vivo*, les constantes métaboliques sont alors déterminées (Gargas 1990, Gargas et Andersen 1989).

Dans les modèles PCBP qui ne tiennent compte que de l'activité métabolique au niveau du foie, les paramètres de biotransformation à prendre en compte dans les équations différentielles peuvent être :

- La constante de Michaelis-Menten (K_m) et la vitesse maximale de métabolisme (V_{max})
- La clairance intrinsèque (CL_{int})
- La clairance hépatique (CL_h)
- Le taux d'extraction hépatique (E_h)

Dépendamment du choix du paramètre de biotransformation à intégrer dans le modèle PCBP, l'équation exprimant la quantité de substance métabolisée par unité de temps (figure 1) peut se formuler de différentes manières. Le tableau 1 présente ces diverses formulations.

Tableau 1. Différentes formulations du taux métabolique dans les modèles PCBP.

Constantes métaboliques	Expressions du taux métabolique dans les PCBP
V_{\max} et K_m	$\frac{dA_{met}}{dt} = \frac{V_{\max} \times C_{vt}}{K_m + C_{vt}}$
CL_{int}	$\frac{dA_{met}}{dt} = CL_{int} \times C_{vt}$
CL_h	$\frac{dA_{met}}{dt} = CL_h \times C_a$
E_h	$\frac{dA_{met}}{dt} = Q_l \times E_h \times C_a$

CL_{int} reflète en fait la capacité maximale du foie (ou d'un organe) à épurer un substrat. Cette capacité est mesurée en absence de facteurs limitant tels que les liaisons du substrat aux protéines et le débit sanguin dans l'organe. La CL_{int} (L/h) peut s'exprimer en fonction de la vitesse maximale de métabolisme (V_{\max} en mg/h), de la constante de Michaelis-Menten (K_m en mg/L) reflétant l'affinité du substrat pour l'enzyme et de la concentration veineuse hépatique de la substance non liée (C_{vh} en mg/L) selon l'équation :

$$CL_{int} = \frac{V_{\max}}{K_m + C_{vh}} \quad (10)$$

Dans les conditions de saturation où C_{vh} est plus petit que K_m , le terme C_{vh} peut être ignoré et l'équation 10 devient :

$$CL_{int} = \frac{V_{\max}}{K_m} \quad (11)$$

CL_h représente quant à elle le volume de sang (ou de plasma) hépatique totalement épuré d'une substance (par le foie) par unité de temps (l'unité est le mL/min). Cette clairance dépend du débit sanguin qui irrigue le foie (Q_l) et de la capacité de cet organe à éliminer le substrat (E_h). Ainsi :

$$CL_h = Q_l \times E_h \quad (12)$$

CL_h peut également être reliée à la CL_{int} , à la fraction non liée aux protéines plasmatiques (fp) et au débit hépatique (Q_l) par la formule suivante :

$$CL_h = Q_l \left(\frac{fp \times CL_{int}}{Q_l + fp \times CL_{int}} \right) \quad (13)$$

Pour des substances indépendantes du débit, étant donné que la valeur de Q_l est beaucoup plus élevée que celle de CL_{int} , le terme $fp \times CL_{int}$ du dénominateur de l'équation 13 peut être négligé. On obtient alors :

$$CL_h = fp \times CL_{int} \quad (14)$$

Dans le cas des substances dépendantes du débit, le terme Q_l est négligeable par rapport à $fp \times CL_{int}$. Ainsi, en le supprimant du dénominateur de l'équation 13, on parvient à la relation :

$$CL_h = Q_l \quad (15)$$

L'estimation des constantes métaboliques des COV à l'aide d'algorithmes empiriques reste très peu présente dans la littérature. Sur la base des données

expérimentales des V_{\max} de 16 COV, Gargas et al. (1988) ont établi une équation linéaire permettant de prédire les valeurs de V_{\max} en fonction des indices de connectivité ($R^2 = 0,9047$). Waller et al. (1996) ont analysé les données expérimentales des CL_{int} de 12 COV par des approches QSAR classiques et 3D-QSAR. Mis à part les corrélations observées, il découle de cette étude que les descripteurs d'énergie orbitale (HUMO et LUMO), les descripteurs stériques et électrostatiques ainsi que l'énergie de HINT peuvent constituer des paramètres critiques dans le développement de modèles pour la prédiction de CL_{int} . L'étude de Mortensen et al. (2000) a montré qu'il existe une corrélation entre la CL_{int} des composés aromatiques et leurs concentrations à l'équilibre dans le foie ($n = 5$, $R^2 = 0,950$) et le cerveau ($n = 5$, $R^2 = 0,955$). Les travaux récemment publiés de Béliveau et al. (2003, 2005), démontrent qu'avec comme seules informations le nombre et la nature de 11 fragments moléculaires qui constituent certains COV, il est possible de prédire leurs CL_{int} et CL_h .

I.1.2.3.2. Paramètres d'absorption

Dans la modélisation PCBP, si l'exposition par voie digestive est prise en compte, alors la constante d'absorption gastro-intestinale (K_a) est requise. De plus, dans le cas où l'absorption dermale est à évaluer, alors la constante de perméabilité dermale (K_p) est un paramètre à intégrer dans les équations différentielles.

Grâce à des analyses d'optimisation sur modèle PCBP, les K_a des substances volatiles ont été estimées *in vivo* à partir des concentrations exhalées du métabolite ou de la substance mère (Gargas et al. 1986a, 1986b).

L'une des techniques *in vivo* développée pour l'évaluation de l'absorption dermale des COV consiste à placer le sujet dans une pièce qui contient des vapeurs du

volatil à tester, en prenant soin de mettre à nue une surface du corps de l'individu. Par le biais de la méthode linéaire de systèmes dynamiques, connaissant les concentrations exhalées mesurées au cours de l'exposition cutanée et pulmonaire, le taux maximal d'absorption dans le sang et les taux moyens d'absorption dans la peau sont alors déterminés (Kezic et al. 2000).

Une autre technique *in vivo* utilisée dans l'estimation du coefficient de perméabilité dermale (K_p) consiste à exposer le corps de l'animal à la substance à tester en prenant soin, cette fois-ci, de recouvrir son visage d'un masque en latex dans le but d'empêcher l'inhalation des vapeurs. En analysant les résultats collectés à intervalle de temps donné durant l'exposition, la quantité totale de produit absorbé par la voie dermale est calculée grâce à un modèle PCBP où tous les paramètres entrants sont définis, excepté le K_p . La valeur de K_p est en fait déterminée en ajustant les concentrations sanguines prédites par le modèle PCBP aux valeurs obtenues expérimentalement (McDougal et al. 1985, 1986).

Le K_p peut également être déterminé en disposant des disques de peau sous forme de bouchon sur un récipient contenant une solution réceptrice. Dans ce procédé, la surface apparente de la lame de peau est mise en contact avec la substance à tester et l'apparition de cette dernière dans le liquide récepteur est mesurée à intervalle de temps donné. Le taux d'absorption maximal est ensuite déterminé à partir de la courbe sigmoïdale reliant les concentrations dermales aux concentrations dans le liquide. Enfin, en effectuant le ratio du taux d'absorption ($\text{mg}/\text{cm}^2/\text{h}$) sur la dose d'exposition (mg/cm), le K_p (cm/h) est obtenu (Andersen et Keller 1984).

À partir des valeurs *in vivo* de K_p , plusieurs auteurs ont étudié les relations quantitatives qui peuvent exister entre K_p et les paramètres physicochimiques. Ainsi,

suite à une analyse de régression multilinéaire impliquant le $P_{o:w}$ et le poids moléculaire (MW) de 93 substances, Potts et Guy (1992) ont publié cette équation estimant le K_p avec un coefficient de corrélation raisonnable ($R^2 = 0,67$) :

$$\text{Log}K_p = 0,71 \times \text{Log}P_{o:w} - 0,0061 \times MW - 2,72 \quad (14)$$

L'approche de Potts et Guy (1992) a été utilisée par d'autres auteurs qui ont obtenus des résultats très similaires (Hostynek et Magee 1997, Cronin et al. 1999), ce qui montre que le taux d'absorption cutanée d'une substance est entre autres gouverné par son hydrophobicité et son poids (ou taille) moléculaire.

Des travaux ont également été effectués dans l'estimation *in silico* de K_p des COV sur la base d'autres paramètres physicochimiques (tels que la liaison d'hydrogène, les forces de van der Waals, le point de fusion...) et de descripteurs solvatochromiques (El Tayar et al. 1991, Potts et Guy 1992, 1995, Ghafourian et Fooladi 2001, Katritzky et al. 2006, Geinoz et al. 2004, Basak et al. 2007).

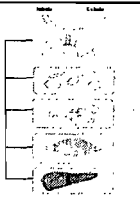
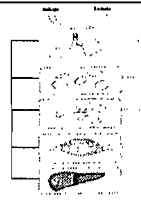
L'Environmental Protection Agency des Etats-Unis (US EPA) recommande depuis 1992 l'utilisation de l'équation 14 lorsque les valeurs expérimentales de K_p ne sont pas disponibles.

I.2. Modélisation intégrée QSPR-PCBP

Béliveau et al. (2003, 2005) ont développé des modèles dits « intégrés QSPR-PCBP » simulant les profils toxicocinétiques des COV sur la base de la nature et des fréquences d'occurrence des fragments moléculaires constituant ces substances. La modélisation intégrée QSPR-PCBP consiste à décrire par l'approche QSPR (relation

quantitative de type structure/propriété) les paramètres entrants du modèle PCBP (notamment physicochimiques et biochimiques) sur la base de descripteurs caractérisant la structure chimique ou moléculaire des substances; puis à intégrer les algorithmes qui en découlent dans un modèle PCBP classique. La figure 4 présente de façon simple la méthodologie d'une modélisation intégrée QSPR-PCBP. Le but de cette modélisation intégrée est de décrire la toxicocinétique des xénobiotiques tout simplement à l'aide de deux types de paramètres, à savoir chimiques et physiologiques, et non plus sur la base des trois paramètres, c'est-à-dire physiologiques, biochimiques et physicochimiques comme c'est le cas des modélisations PCBP classiques. Le tableau 2 illustre bien les différences entre la modélisation PCBP et la modélisation intégrée QSPR-PCBP.

Tableau 2. Comparaison entre la modélisation PCBP classique et la modélisation intégrée QSPR-PCBP.

	Modélisation PCBP	Modélisation QSPR-PCBP
Paramètres requis	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Paramètres biochimiques ◆ Paramètres physicochimiques ◆ Paramètres physiologiques 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Paramètres chimiques ◆ Paramètres physiologiques
Modèle	Corps multi-compartimenté 	Corps multi-compartimenté 
Éléments sortants	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Profils toxicocinétiques 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Profils toxicocinétiques ◆ Estimés des paramètres physicochimiques et biochimiques des modèles PBPK

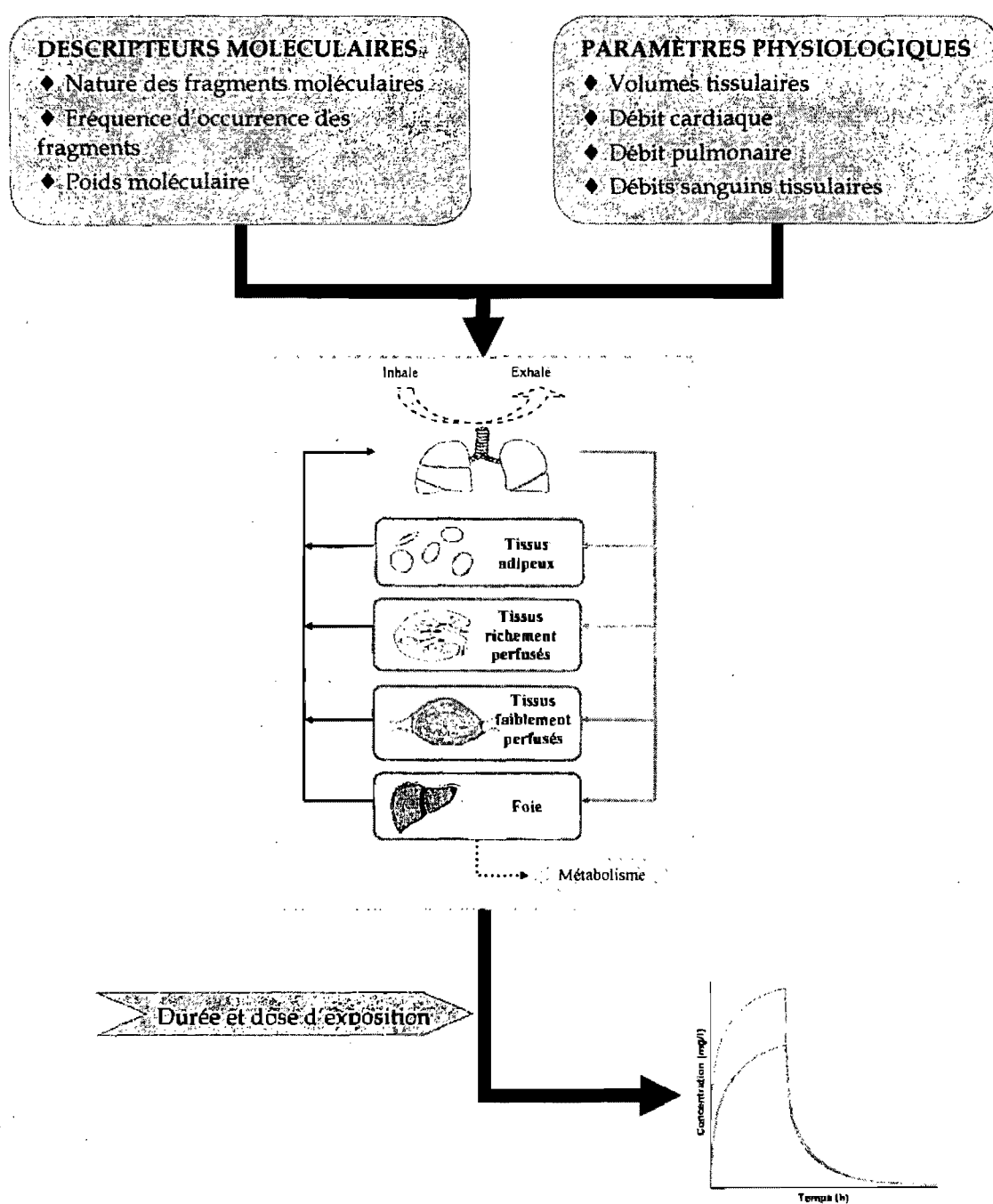


Figure 2. Schématisation simplifiée d'une modélisation intégrée QSPR-PCBP (Béliveau et al. 2005).

I.3. Problématique

Les composés organiques volatils (COV) constituent une classe importante de substances chimiques retrouvées fréquemment dans l'environnement général ou utilisées en milieu industriel. Ces substances, suite à leur absorption par voie orale, pulmonaire ou dermale, peuvent induire des effets néfastes chez l'humain. La modélisation PCBP est de plus en plus intégrée dans l'évaluation des risques des COV sur la santé. Cette modélisation requiert des paramètres physiologiques, physicochimiques et biochimiques. Les paramètres physiologiques dépendent uniquement de l'espèce, de l'âge, de caractéristiques individuelles, et sont couramment disponibles dans la littérature. Quant aux paramètres physicochimiques et biochimiques des modèles PCBP, ils sont spécifiques à chaque substance. Même si des méthodes *in vivo* et *in vitro* fiables ont été développées pour estimer ces paramètres, leurs valeurs ne sont pas toujours disponibles dans la littérature. Ceci s'explique par les faits qu'il existe des centaines, voire des milliers de COV et les études expérimentales exigent des moyens considérables en temps et matériel. Ces facteurs limitent par ricochet l'étendue des modèles PCBP face aux substances non étudiées.

Plusieurs algorithmes ont également été développés pour estimer *in silico* les coefficients de partage (CP) et les constantes métaboliques (CM) des modèles PCBP. Cependant, générer les modèles PCBP sur la base de ces algorithmes reste contraignant car leurs variables dépendantes sont généralement différentes pour chaque paramètre du modèle et parfois elles sont difficiles à obtenir. Les approches uniquement basées sur la structure moléculaire peuvent constituer une bonne alternative. Les travaux de Béliveau et al. (2003, 2005) montrent qu'en apportant de légères modifications au modèle de contribution du groupement actif universel (UNIFAC) (Ochsner et Sokoloski 1985,

Hansen et al. 1991), les paramètres biochimiques (obtenus *in vivo*) et physicochimiques (obtenus *in vitro*) d'un modèle PCBP, peuvent être estimés par le biais d'une même série de 11 fragments moléculaires (relation quantitative de type structure-propriétés, QSPR). Ces travaux ont permis de simuler les profils cinétiques de certaines substances inhalées sur la base d'informations concernant la structure moléculaire.

Cependant, il n'existe pas toujours l'ensemble des données expérimentales (surtout *in vivo*) requises afin de développer les QSPR pour les intrants des modèles PCBP, ce qui limite l'étendue des approches QSPR à ces paramètres. Dans ce contexte, il serait pertinent d'utiliser les données métaboliques générées par des systèmes *in vitro* pour le développement de modèles QSPR, ce qui n'a jamais été fait. De plus, il n'est pas toujours possible de développer un modèle QSPR pour chaque CP (spécifique à un tissu), comme effectué dans les études précédentes (Beliveau et al. 2003, 2005); alors qu'en utilisant le QSPR développé pour un type de tissu (p.ex. tissus adipeux), il devrait être possible d'estimer les CP pour les autres tissus (foie, muscle, ...). Il serait également intéressant de développer une méthodologie pour l'extrapolation inter-espèce des CM obtenues par la méthode QSPR. Étant donné que pour certains COV l'absorption cutanée est loin d'être négligeable, il serait enfin intéressant de développer un modèle QSPR-PCBP pour des expositions par inhalation ainsi que par voie dermale.

I.4. Objectif

L'objectif global de ce travail était de développer une approche de modélisation QSPR-PBPK, basée sur les données *in vitro*, pour simuler la toxicocinétique des hydrocarbures chez le rat et l'humain, uniquement à partir des informations sur leur structure moléculaire et ceci pour une ou plusieurs voies d'exposition.

1.5. Organisation du travail

Pour atteindre les objectifs de ce travail, voici la méthodologie suivie :

(i) Une série de données sur les paramètres physicochimiques du rat et de l'humain (CP , K_p), et sur CL_{int} du rat obtenues *in vitro* a été recueillie de la littérature pour 33 hydrocarbures.

(ii) Puis des approches basées sur les fragments moléculaires (CH_3 , CH_2 , CH , C , $C=C$, H , noyau benzénique et H dans la structure du noyau benzénique) qui constituent les hydrocarbures de la base de données ont été développées pour l'estimation de CL_{int} et des CP sang:air ($P_{s:a}$), gras:air ($P_{g:a}$) et n-octanol:air ($P_{o:w}$) (relation quantitative entre la structure moléculaire et la propriété biologique (QSPR), Articles 1 et 2)

(iii) Ensuite, en tenant compte de la différence de volumes en lipides neutres dans le gras et les autres tissus (muscle et foie), des algorithmes d'extrapolation inter-tissulaires ont été développés pour l'estimation des CP muscle:air et foie:air à partir de $P_{g:a}$ (Articles 1 et 2). En ce qui concerne CL_{int} , de l'humain, un exercice d'extrapolation inter-espèces a été mené à partir du QSPR de CL_{int} du rat. K_p et CP peau:eau de l'humain, exprimé dans la littérature à l'aide de $P_{o:w}$, ont été estimés sur la base des fragments moléculaires grâce au modèle QSPR de $P_{o:w}$ (Article 2).

(iv) Enfin, les modèles QSPR et algorithmes développés dans cette étude ont été intégrés dans un modèle PCBP dans le but de simuler les profils cinétiques de plusieurs COV chez le rat et l'humain principalement à partir d'informations reliées à leur structure moléculaire. Ceci a été effectué pour des scénarios impliquant une seule voie d'exposition (pulmonaire; Article 1) ou plusieurs voies d'exposition (pulmonaire et dermale, Article 2).

PARTIE II
ARTICLE 1

Sera soumis au journal : International Journal of Toxicology

An integrated QSPR-PBPK modeling approach for *in vitro-in vivo* extrapolation in rats

Ervane Kamgang and Kannan Krishnan

Groupe de recherche interdisciplinaire en Santé / Groupe de recherche en toxicologie humaine (GRIS/TOXHUM)
Faculté de médecine, Université de Montréal
CP 6128, succursale Centre-ville
Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

Running title : *In vitro-in vivo* pharmacokinetic extrapolation

Keywords: Intrinsic clearance, Partition coefficient, PBPK modeling, QSPR modeling, VOCs.

Correspondence: Kannan Krishnan, Département de santé environnementale et santé au travail, Faculté de Médecine, Université de Montréal, 2375 Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1A8. Tel: [information retirée / information withdrawn] Fax: [information retirée / information withdrawn]

email: [information retirée / information withdrawn]

Abstract

In vitro data on metabolism and partitioning may be integrated within PBPK models to provide simulations of the kinetics and bioaccumulation of chemicals in intact organisms. Quantitative structure-property relationship (QSPR) modeling of available *in vitro* data may be performed to predict metabolism rates and partition coefficients (PCs) for developing *in vivo* PBPK models. The objective of the present study was to develop an integrated PBPK-QSPR modeling approach for the conduct of *in vitro* to *in vivo* extrapolation. For this purpose, data on rat blood:air (P_b) and fat:air (P_f) PCs, as well as intrinsic metabolic clearance (CL_{int}) obtained using rat liver slices for some C_5 to C_{10} volatile organic compounds (VOCs) were compiled from the literature. Multilinear additive QSPR models for P_f , P_b and CL_{int} were developed based on the number and nature of molecular fragments in these VOCs (CH_3 , CH_2 , CH , C , $C=C$, H , benzene ring and H in benzene ring structure) using statistical software (SPSS 14.0). The mean experimental/estimated (exp/est) ratios (\pm SD; range) were 1.01 (\pm 0.28; 0.62–1.61) for P_f , 1.16 (\pm 0.81; 0.43–4.44) for P_b , and 0.97 (\pm 0.18; 0.70–1.24) for CL_{int} . By accounting for the difference in the content of neutral lipids in fat and other tissues, the liver:air (exp/est: 1.25 ± 0.40 (0.78–2.09)) and muscle:air (est/exp: $0.97 (\pm 0.26; 0.53\text{--}1.48)$) PCs were predicted from P_f . Integrating the QSPRs for P_f , P_b and CL_{int} within a rat PBPK model, simulations of inhalation pharmacokinetics of several VOCs were generated on the basis of molecular structure, for a given exposure scenario. The integrated QSPR-PBPK modeling approach developed in this study should be useful for predicting *in vivo* kinetics and bioaccumulation of chemicals in rats under data-poor situations.

Introduction

A large number of natural and synthetic chemicals are used for various purposes in the day-to-day life as well as in the occupational setting. Workers and general population are particularly exposed to volatile organic compounds (VOCs) by inhalation, ingestion or dermal contact. Several of these VOCs are suspected or confirmed to induce adverse effects including mutagenicity, cancerogenicity, neurotoxicity and reprotoxicity (Cicolella, 2006; Wilson et al., 2007). For better assessment of health risks associated with human exposure to VOCs, it is important to gain an understanding of how they are absorbed, distributed, metabolised and excreted. In this regard, physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model is a practical tool increasingly used in health risk assessment. PBPK models permit the simulation of the pharmacokinetics of VOCs for varying exposure concentrations, routes, species and scenarios (Andersen, 2003; Krishnan and Andersen, 2001). In order to develop PBPK models, chemical-specific values of metabolic constants (maximal velocity of metabolism (V_{\max}), Michaelis-Menten affinity constant (K_m) or intrinsic clearance ($CL_{\text{int}} = V_{\max}/K_m$)) and partitioning parameters (blood:air and tissue:air partition coefficients) are necessary.

Partition coefficient (PC) can be determined *in vivo* (Gallo et al., 1987; Lam et al., 1982) or by using headspace vial-equilibration technique (Sato and Nakajima, 1979; Gargas et al., 1989; Thrall et al., 2002; Smith et al., 2005). The closed chamber or gas uptake method and the exhaled breath chamber method are two innovative non-invasive methods which have been used for the estimation of the *in vivo* metabolism rate constants of VOCs. Subcellular fractions, post-mitochondrial preparations, isolated cells, tissue slices and isolated perfused organs are all potentially useful as *in vitro*

systems for the estimation of metabolic rate constants (Gargas et al., 1988, 1989; Mortensen et al., 2000). Given that experimental determination of physicochemical and metabolic parameters requires an important investment in time and monetary resources, several authors tried to develop algorithms to predict these parameters. Successful mechanistic algorithms with the consideration of solubility phenomenon and/or protein binding have been developed to predict blood:air (P_b) and tissue:air (P_t) PC of VOCs. (Poulin and Krishnan, 1996a, 1996b). But there are no published mechanistic algorithms to estimate rate constants of metabolism of VOCs.

Empirical linear relationship have been established to predict tissue:air PCs using olive oil:air and saline:air PCs (Meulenberg and Vijverberg, 2000; Meulenberg et al., 2003; Basak et al., 2002), assuming that tissue partitioning of VOCs is directly linked to hydrophilic and lipophilic tissue interactions. Some empirical quantitative structure-property relationship (QSPR) approaches, based on topostructural, topochemical, 3-dimensional and quantum chemical descriptors have been developed to predict P_b and P_t (Gargas, 1989; Basak et al., 2002, 2006) and metabolism parameters (Waller et al., 1996) of VOCs. Recently, a simple and successful QSPR method was developed by Béliveau et al. (2003, 2005) to estimate physicochemical parameters and metabolism rates of PBPK model on the basis of molecular fragments descriptors. For that, the basic UNIFAC (UNiversal Function group Activity Coefficient) groups have been modified slightly (Ochsner and Sokoloski, 1985; Hansen et al., 1991), to permit the prediction of metabolism and physicochemical parameter with the same set of molecular fragments. The resulting QSPRs were then incorporated within PBPK models to provide simulations of the pharmacokinetics of some VOCs based only on

chemical structure. This QSPR-PBPK modeling approach is potentially useful for conducting *in vitro* to *in vivo* extrapolation but has never been investigated. In this regard, PCs determined *in vitro* and metabolism parameters determined *in vitro* can be analysed to develop QSPRs such that they can be incorporated within PBPK models to predict *in vivo* kinetics.

The objectives of this study therefore were: (1) to develop QSPRs for fat:air PCs (P_f), P_b and CL_{int} based on *in vitro* data; (2) to predict muscle:air (P_m) and liver:air PCs (P_l) from QSPRs of P_f by accounting for the differences in the content of neutral lipids in fat and other tissues; and (3) to incorporate these QSPRs within a PBPK model to simulate the inhalation pharmacokinetics of some VOCs in rats.

Materials and Methods

Chemicals. In this study experimental and literature data on 33 VOCs were used (n-pentane, 2,2-dimethylbutane, 2-methylpentane, 3-methylpentane, methylcyclopentane, 3-methylhexane, n-heptane, 2,3,4-trimethylpentane, 2,2,4-trimethylpentane, benzene, o-xylene, ethylbenzene, propylbenzene, 1,2,4-trimethylbenzene, styrene, isoprene, m-methylstyrene, allylbenzene, n-octane, n-decane, 2-methylhexane, 2-methylheptane, 2-methyloctane, 2-methylnonane, 1-hexene, 1-heptene, 1-octene, 1-nonene, 1-decene, methylcyclohexane, 1,2-dimethylcyclohexane, 1,2,3-trimethylcyclohexane, t-butylbenzene). All these chemicals were described using various combinations of the following 8 molecular fragments: CH₃, CH₂, CH, C, C=C, H, benzene ring (AC) and H in benzene ring (H_AC). Table 1 presents the frequency of occurrence of molecular fragments in these VOCs.

QSPR for CL_{int}. *In vitro* data on maximal velocity (V_{max}) and Michaelis-Menten constant (K_m) for 20 C₅ to C₁₀ VOCs determined using rat liver slices with vial equilibrium technique were obtained from Mortensen et al. (2000). After the calculation of intrinsic clearance (CL_{int} = V_{max}/K_m), these values were used for developing QSPRs. Accordingly, CL_{int} was described as a multilinear function of the frequency of occurrence (f) of each fragment (i) and the contribution of each fragment i to CL_{int} (CL_{inti}) as follows:

$$CL_{int} = \sum_{i=1}^n f_i \times CL_{int,i} \quad (1)$$

The multilinear regression analysis of data, to determine the fragment/group contributions to the value of CL_{int} , was conducted using a commercially available statistical software package (SPSS for windows v14.0).

QSPR for PCs. QSPRs for PCs were developed with values on rat P_b and P_f for 20 VOCs compiled from literature. Such analyses were not conducted for other tissue:air PCs, which were subsequently calculated based on inter-tissue differences in lipid content. The literature values of P_b and P_f used in the present modeling work are presented in Table 2. These PCs were determined *in vitro* using vial equilibration technique (Gargas et al., 1989; Smith et al., 2005; Tardif et al., 1997) or using empirical linear equation based on olive oil:air partition coefficient, saline:air partition coefficient and the tissue-specific contributions of the lipophilic and hydrophilic interactions to the partitioning of chemicals (Meulenberg et al., 2000). The equation used to establish the quantitative relationship between PCs (P_f and P_b) and molecular fragments is as follows:

$$\text{Log } P_i = \sum_{i=1}^n f_i \times C_{iP_i} \quad (2)$$

where P_i is the PCs of interest (P_f or P_b), f_i is the frequency of occurrence of the fragment i in a given molecule and C_{iP_i} is the contribution of each fragment i to P_i .

By accounting for the difference in the content of neutral lipids between fat and other tissues (liver and muscle), P_l and P_m were predicted from QSPR of P_f . Accordingly:

$$P_t = \frac{F_{ntissu}}{F_{nlfat}} \times P_f \quad (3)$$

where $P_{t,a}$ in the PCs of the tissue of interest (muscle or liver); F_{ntissu} and F_{nlfat} refer to the content of neutral lipid equivalents in tissues of interest (muscle or liver) and in fat. In these calculations, a value for F_{nl} in fat, muscle and liver of 0.8536, 0.0117 and 0.0425, respectively, were used (Béliveau et al., 2005).

QSPR-PBPK modeling. The PBPK model used in this study describes the rat as a set of four tissue compartments (fat, liver, slowly perfused tissues and rapidly perfused tissues) interconnected by systemic circulation and the pulmonary exchange compartment. The algebraic and differential equations constituting the model were identical to those of Ramsey and Andersen (1984), with the exception of hepatic metabolism, which was calculated as intrinsic clearance (CL_{int}) times venous blood leaving liver. The physiological parameters and equations of this PBPK model were entered into EXCEL spreadsheets to obtain simulations of VOCs in rat. After the QSPRs for P_b , P_f and CL_{int} were included in the spreadsheets, pharmacokinetic simulations were obtained using the frequency of occurrence of the fragments in a molecule along with exposure concentration and duration as the only inputs.

The QSPR-PBPK modeling framework was first used to predict the inhalation pharmacokinetics of two VOCs present in our dataset (ethylbenzene and n-octane) and then to predict the inhalation pharmacokinetics of two compounds (n-hexane, toluene), which were not part of the calibration set. In these two situations, the pharmacokinetic simulations for the chemicals were obtained solely from the knowledge of their molecular structure and exposure condition. The simulations were then compared with previously published data on the inhalation pharmacokinetics of these chemicals in rats exposed to these chemicals.

Results

QSPRs for P_b , P_f and CL_{int} The contribution of each of the 8 molecular fragments to rat P_b , P_f and CL_{int} , as obtained from analysis of data for 33 VOCs are presented in Table 3. Note that the 20 VOCs used for developing QSPRs of PCs were not identical to those used for the development of QSPRs for CL_{int} , due to differential availability of experimental data on these parameters. For these three parameters, regressions were highly positive and significant (R^2 for Log P_b , Log P_f and CL_{int} were 0.959, 0.982 and 0.994 respectively). The correlation between experimental and QSPR-estimated values of Log P_b , Log P_f and CL_{int} is depicted in Fig. 1. The mean experimental/estimated (exp/est) ratios (\pm SD; range) were 0.998 (\pm 0.037; 1.075–0.942) for Log P_f , 0.975 (\pm 0.230; 0.619–1.422) for Log P_b , and 0.968 (\pm 0.184; 0.697–1.244) for CL_{int} .

Prediction of P_m and P_l The values of P_m and P_l predicted on the basis of inter-tissue differences in lipid content are compared with corresponding experimental data in Fig. 1C and 1D (R^2 for Log P_m and Log P_l were 0.895 and 0.862 respectively). The mean experimental/estimated (exp/est) ratios (\pm SD; range) were 1.175 (\pm 0.458; 0.157–2.005) for P_m and 0.916 (\pm 0.369; 0.1–1.677) for P_l .

Prediction of $P_{:a}$ and CL_{int} of compounds outside the calibration dataset. QSPRs developed in this study (Equations 1, 2 and 3) were used to predict the PCs and CL_{int} of some VOCs that were not part of the calibration set. Table 4 compares the predicted values with experimental data obtained from the literature.

QSPR-PBPK modeling. The QSPRs for PCs and CL_{int} were incorporated within PBPK modeling framework so that predictions of inhalation pharmacokinetics of VOCs could be obtained solely with knowledge of molecular structure and exposure conditions. Fig. 2 presents the QSPR-PBPK model simulations of two VOCs from the calibration set (namely ethylbenzene and n-octane) and of two others that were not part of the calibration set (namely n-hexane and toluene); the simulations are also compared with experimental data obtained in rats (Tardif et al., 1997; Zahlseu et al., 1992). In order to obtain these simulations, only the number of the fragments along with the exposure concentration and duration were provided as input to the QSPR-PBPK model.

Discussion

PBPK model is increasingly being used in risk assessment for predicting internal dose of xenobiotics. The PCs and metabolic constants required to develop chemical-specific PBPK models are most often obtained from *in vivo* or *in vitro* studies (reviewed by Krishnan and Andersen, 2001). While such data are needed, they may not always be available in the literature and often significant effort and resources would be required to generate these data for new chemicals. Quantitative structure-property relationship (QSPR) models are tools useful for investigating the relationship between chemical structure and biological property. If the quantitative relationships between structural features of chemicals and PBPK model determinants are established, it will then be possible to conduct pharmacokinetic simulations solely from knowledge of the molecular structure of chemicals. Algorithms and QSPRs to estimate blood:air, tissue:air, and tissue:blood PCs on the basis of water:air PC ($P_{w:a}$) and octanol:air PC ($P_{o:w}$) have become available (Poulin and Krishnan, 1995, 1996c; Meulenberg and Vijverberg, 2000). However, to use these approaches, $P_{w:a}$ and $P_{o:w}$ need to be estimated from molecular structure information with the use of two different sets of molecular fragments for each chemical (US EPA, 2000). This situation emphasizes the fact that the currently available QSPRs do not allow the use of a single set of descriptors to predict all PCs required for PBPK modeling. An alternative approach that relates the number or nature of molecular fragments to the values of chemical-specific parameters (partition coefficients and intrinsic clearance) used in PBPK modeling would be the Free-Wilson approach (Fouchécourt and Krishnan, 2000). The Free-Wilson approach, however, is based on the assumption that a common skeleton exists among the chemicals investigated. When this is not the case, Gao's group contribution approach is

potentially useful especially to deal with chemicals belonging to various classes (Béliveau et al., 2003, 2005). Similar to the work of Béliveau et al. (2003, 2005), the present study has demonstrated the feasibility of the development of QSPRs for pharmacokinetic determinants of VOCs belonging to multiple families and their integration within PBPK modeling framework to simulate the pharmacokinetics of VOCs in rats. Reasonable agreement between simulated and experimental pharmacokinetics of VOCs was observed in the present study.

Even though the overall success of the QSPR-PBPK model does not necessarily imply that individual chemical specific PBPK parameters are accurately predicted by the QSPR equations, it does indicate that the net impact of these critical determinants of blood concentration (as computed from QSPR-derived P_f , P_b and CL_{int}) are similar to those of experimentally derived PBPK model parameters. It is clear from the results that, for most of chemicals in the calibration set, the experimental and estimated values of individual PBPK model parameters compared favourably. Further the results of the present study show that: (i) it is possible to calculate P_m and P_l for PBPK model using QSPRs for P_f by adjusting for inter-tissue differences in lipid content, and (ii) the pharmacokinetic simulations can be obtained with PBPK model using only three QSPRs for chemical-specific parameters (P_b , P_f , and CL_{int}).

Note that all fragment contribution values in Table 3 are not statistically significant (t value > 1.8). This may be a consequence of either the fact that some of these fragments do not make a statistically significant contribution to the chemical specific parameter or that there is just not enough data to facilitate the determination of a contribution value of statistical significance for specific fragments.

In this study, the P_m and P_l could be adequately predicted from P_f with knowledge of neutral lipid content in each tissue (muscle, liver, and fat). However, this is not adequate in the case of blood for which protein binding component of VOCs should be accounted for (Poulin and Krishnan, 1996a, 1996b; Poulin et al., 1999). In the case of metabolic constants, initial regression studies were conducted using maximal velocity of enzyme reaction (V_{max}) and the Michaelis-Menten affinity constant (K_m) of the VOCs independently. However, the QSPR for CL_{int} represented significant improvement over the V_{max} and K_m , even though it can only be useful for simulating kinetics at low exposure concentrations (i.e., first order conditions).

All data used in generating the QSPRs for intrinsic clearance were obtained using the same *in vitro* protocol and concerned only the volatile non-halogenated hydrocarbons. However, because of the lack of experimental data and with an aim of constituting a reasonably sample size, some *in silico* data on partition coefficients were integrated in the dataset for QSPR modeling P_f and P_b in this study. This does not in any way undermine the ability of the QSPRs developed in this study to be used for predicting the physicochemical and metabolic parameters of other VOCs that contain the number and nature of fragments in the calibration data set. The availability of a more robust database on the PBPK model parameters (P_b , P_f and CL_{int}) would facilitate the extensive application of the conventional cross-validation technique.

In conclusion, the present study has demonstrated that it is possible to perform QSPR modeling of *in vitro* data on metabolism rates and partition coefficients for the development of *in vivo* PBPK models. The integrated QSPR-PBPK modeling approach developed in this study should be useful for predicting *in vivo* kinetics and

bioaccumulation of chemicals in rats given limited experimental data for tissue partitioning and metabolism, as long as the number and nature of the fragments do not exceed the ones in the calibration dataset used in this work. Current research focuses to extend this approach to develop QSPR-PBPK models for simulating multi-route exposures in humans.

References

- Andersen M.E. 2003. Toxicokinetic modeling and its applications in chemical risk assessment. *Toxicol Lett.* 138:9-27.
- Basak S.C., Mills D., Hawkins D.M. and El-Masri H.A. 2002. Prediction of tissue-air partition coefficients: a comparison of structure-based and property-based methods. *SAR QSAR Environ Res.* 13 (Issue 7 & 8):649-665.
- Basak, S.C., Mills, D. and Gute, B.D. 2006. Prediction of tissue: air partition coefficients--theoretical vs. experimental methods. *SAR QSAR Environ Res.* 17(5):515-532.
- Béliveau M., Lipscomb J., Tardif R. and Krishnan K. 2005. Quantitative structure-property relationships for interspecies extrapolation of the inhalation pharmacokinetics of organic chemicals. *Chem. Res. Toxicol.* 18:475-485.
- Béliveau M., Tardif, R. and Krishnan, K. 2003. Quantitative structureproperty relationships for physiologically based pharmacokinetic modeling of volatile organic chemicals in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 189:221-232.
- Cicolella A. 2006. Glycol ethers reproductive risks. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 34(10):955-963.
- Fouchécourt M.-O. and Krishnan K. 2000. A QSAR-type PBPK model for inhaled chloroethanes. *Toxicol. Sci.* 54, 88.
- Gallo J.M., Lam F.C. and Perrier D.G. 1987. Area method for the estimation of partition coefficients for physiological pharmacokinetic models. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 15(3):271-280.

Gargas M.L., Seybold P.G., Andersen M.E. 1988. Modeling the tissue solubilities and metabolic rate constant (V_{max}) of halogenated methanes, ethanes, and ethylenes. *Toxicol. Lett.* 43:235-256.

Gargas M.L., Burgess R.J., Voisard D.E., Cason G.H. and Andersen M.E. 1989. Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 98(1):87-99.

Hansen H., Rasmussen P., Fredenslund A., Schiller M. and Gmehling J. 1991. Vapor-liquid equilibria by UNIFAC group contribution: 5. revision and extension. *Ind. Eng. Chem. Res.* 30:2352-58.

Krishnan K. and Andersen M.E. 2001. Physiologically based pharmacokinetic modeling in toxicology. In *Principles and methods of toxicology*. 4th ed. A.W. Hayes. 193-241, Philadelphia: Taylor & Francis.

Lam G., Chen M.L. and Chiou W.L. 1982. Determination of tissue to blood partition coefficients in physiologically-based pharmacokinetic studies. *J Pharm Sci.* 71(4):454-456.

Meulenberg C.J. and Vijverberg H.P. 2000. Empirical relations predicting human and rat tissue:air partition coefficients of volatile organic compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 165:206-216.

Meulenberg C.J., Wijnker A.G. and Vijverberg H.P. 2003. Relationship between olive oil:air, saline:air, and rat brain:air partition coefficients of organic solvents *in vitro*. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 66(20):1985-1998.

Mortensen N., Eide I., Zahlén K. and Nilsen O.G. 2000. Prediction of *in vivo* metabolic clearance of 25 different petroleum hydrocarbons by a rat liver head-space technique. *Arch Toxicol.* 74:308-312.

Ochsner A.B and Sokoloski T.D. 1985. Prediction of solubility in nonideal multicomponent systems using the UNIFAC group contribution model. *J Pharm Sci.* 74 (6):634-7.

Poulin P. and Krishnan K. 1995. An algorithm for predicting tissue: blood partition coefficients of organic chemicals from n-octanol: water partition coefficient data. *J. Toxicol. Environ. Health.* 46(1):117-129.

Poulin P. and Krishnan K. 1996a. A tissue composition-based algorithm for predicting tissue:air partition coefficients of organic chemicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 136(1):126-30.

Poulin P. and Krishnan K. 1996b. A mechanistic algorithm for predicting blood:air partition coefficients of organic chemicals with the consideration of reversible binding in hemoglobin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 136(1):131-7.

Poulin P. and Krishnan K. 1996c. Molecular structure-based prediction of partition coefficients of organic chemicals for physiological pharmacokinetic models. *Toxicol. Methods.* 6(3):117-137.

Poulin P., Beliveau M. and Krishnan K. 1999. Mechanistic animal-replacement approaches for predicting pharmacokinetics of organic chemicals. In *Toxicity assessment alternatives: Methods, Issues and Opportunities.* (H. Salem, and S. A. Katz, Eds.), pp. 115-139. Humana Press Inc., Totowa, NJ.

Ramsey J.C. and Andersen M.E. 1984. A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* 73(1):159-75.

Sato A. and Nakajima T. 1979. Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Br. J. Ind. Med.* 36(3):231-234.

Smith A.Q., Campbell J.L., Keys D.A. and Fisher, J.W. 2005. Rat tissue and blood partition coefficients for n-alkanes (C8 to C12). *Int. J. Toxicol.* 2:435-41.

Tardif R., Charest-Tardif G., Brodeur J. and Krishnan K. 1997. Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 144(1):120-134.

Thrall K.D., Gies R.A., Muniz J., Woodstock A.D. and Higgins G. 2002. Route-of-entry and brain tissue partition coefficients for common superfund contaminants. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 65 (24):2075-2086.

US EPA. 2000. Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows v3.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

Waller C.L., Evans M.V. and McKinney J. D. 1996. Modeling the cytochrome P450-mediated metabolism of chlorinated volatile organic compounds. *Drug. Metab. Dispos.* 24(2):203-210.

Wilson M.P., Hammond K., Nicas M. and Hubbard A.E. 2007. Worker exposure to volatile organic compounds in the vehicle repair industry. *J. Occup. Environ. Hyg.* 4 (5):301-310.

Zahlsen K., Eide I., Nilsen A.M. and Nilsen O.G. 1992. Inhalation kinetics of C6 to C10 aliphatic, aromatic and naphthenic hydrocarbons in rat after repeated exposures. *Pharmacol. Toxicol.* 71(2):144-149.

Table 1. Frequency of occurrence of molecular in the VOCs insvestigated in the present study.

<i>Chemicals</i>	CH ₃	CH ₂	CH	C	C=C	H	AC	H-AC
n-Pentane	2	3	0	0	0	0	0	0
2,2-Dimethylbutane	4	1	0	1	0	0	0	0
2-Methylpentane	3	2	1	0	0	0	0	0
3-Methylpentane	3	2	1	0	0	0	0	0
Methylcyclopentane	1	4	1	0	0	0	0	0
3-Methylhexane	3	3	1	0	0	0	0	0
n-Heptane	2	5	0	0	0	0	0	0
2,3,4-Trimethylpentane	5	0	3	0	0	0	0	0
2,2,4-Trimethylpentane	5	1	1	1	0	0	0	0
Benzene	0	0	0	0	0	0	1	6
o-Xylene	2	0	0	0	0	0	1	4
Ethylbenzene	1	1	0	0	0	0	1	5
Propylbenzene	1	2	0	0	0	0	1	5
1,2,4-Trimethylbenzene	3	0	0	0	0	0	1	3
Styrene	0	0	0	0	1	3	1	5
Isoprene	1	0	0	0	2	6	0	0
m-Methylstyrene	1	0	0	0	1	3	1	4
Allylbenzene	0	1	0	0	1	3	1	5
n-Octane	2	6	0	0	0	0	0	0
n-Decane	2	8	0	0	0	0	0	0
2-Methylhexane	3	3	1	0	0	0	0	0
2-MethylhePt:aane	3	4	1	0	0	0	0	0
2-Methyloctane	3	5	1	0	0	0	0	0
2-Methylnonane	3	6	1	0	0	0	0	0
1-Hexene	1	3	0	0	1	3	0	0
1-Heptene	1	4	0	0	1	3	0	0
1-Octene	1	5	0	0	1	3	0	0
1-Nonene	1	6	0	0	1	3	0	0
1-Decene	1	7	0	0	1	3	0	0
Methylcyclohexane	1	5	1	0	0	0	0	0
1,2,4-Trimethylcyclohexane	3	3	3	0	0	0	0	0
t-Butylbenzene	3	0	0	1	0	0	1	5

Table 2. Rat partition coefficients of VOCs used in this study for conducting QSPR.

<i>Compound</i>	<i>P_{blood:air}</i>	<i>P_{liver:air}</i>	<i>P_{fat:air}</i>	<i>P_{muscle:air}</i>
n-Pentane ^a	1.48	3.83	42.7	0.86
2,2-Dimethylbutane ^a	1.55	4.22	51.6	1
2-Methylpentane ^a	1.72	5.05	70.6	1.32
3-Methylpentane ^a	1.8	5.43	79.5	1.47
Methylcyclopentane ^a	2.29	7.65	129	2.34
3-Methylhexane ^a	2.85	10.5	194	3.4
n-Heptane ^b	4.75	15	379	4.2
2,3,4-Trimethylpentane ^b	3.75	18.8	443	4.41
2,2,4-Trimethylpentane ^b	1.77	10.7	293	3.3
Benzene ^b	17.8	17	499	10.3
o-Xylene ^b	44.3	108	1877	51.5
Ethylbenzene ^c	30.45	60.3	1556	26
Propylbenzene ^a	55.2	258	5816	99
1,2,4-Trimethylbenzene ^a	57.7	269	6068	104
Styrene ^b	40.2	139	3476	46.7
Isoprene ^b	1.87	3.12	72	2.04
m-Methylstyrene ^b	192	327	11951	182
Allylbenzene ^b	47.9	215	4791	83.5
n-Octane ^d	3.13	6.01	771.9	2.96
n-Decane ^d	8.13	15.98	2667.6	6.92

^a : Empirical values obtained from Meulenberg et Vijverberg, 2000.

^{b,c,d} : Experimental values obtained from Gargas et al., 1988; Tardif et al., 1997 and Smith et al., 2005.

Table 3. Fragment specific contributions to P_b , P_f and CL_{int} .

<i>Fragments</i>	<i>Log P_b</i>	<i>t^a</i>	<i>Log P_f</i>	<i>t</i>	<i>CL_{int}</i>	<i>t</i>
CH ₃	-0.024	-0.444	0.277	6.813	-0.0053	-0.230
CH ₂	0.105	4.999	0.369	23.437	0.0385	4.400
CH	0.186	1.855	0.395	5.237	0.0423	1.521
C	0.129	0.591	0.276	1.677	-1.7346	-18.042
C=C	0.000	-	0.000	-	0.0000	-
H	0.065	2.844	0.267	15.486	0.0391	2.738
AC	2.747	6.025	3.295	9.619	0.8250	4.093
H_AC	-0.252	-2.772	-0.120	-1.755	0.3529	8.835

^a: A *t* statistic > 1.8 indicates a statistical significance ($p < 0.05$)

Table 4. Experimental versus predicted values of some compounds out of dataset used in this study.

<i>Compounds</i>	P_b		P_f		P_m		P_l		CL_{int}	
	<i>Exp.^a</i>	<i>Pred.</i>	<i>Exp.</i>	<i>Pred.</i>	<i>Exp.</i>	<i>Pred.</i>	<i>Exp.</i>	<i>Pred.</i>	<i>Exp.</i>	<i>Pred.</i>
Hexane	1.72	1.88	159	107.7	2.9	1.47	5.2	5.34	0.123	0.144
Nonane	5.8	4.84	1588.2	1372.67	4.72	18.81	11.32	68.34	0.236	0.259
Cyclohexane	1.39	4.25	235	163.74	1.03	2.24	7.88	8.15	0.231	0.231
Toluene	15.9	28.89	990	935.66	27.7	12.82	83.6	46.59	2.610	2.584

^a : The experimental values of partition coefficients were obtained from Gargas et al. (1989) and Smith et al. (2005). Experimental values of CL_{int} are from Mortensen et al. (2000).

Figure legends

Figure 1. Comparison between experimental (Exp.) and predicted (Pred.) rat tissue:air partition coefficients and CL_{int} . (A) $\text{Log } P_b$, $R^2 = 0.95$; (B) $\text{Log } P_f$, $R^2 = 0.98$; (C) $\text{Log } P_m$, $R^2 = 0.89$; (D) $\text{Log } P_l$, $R^2 = 0.86$ and (E) CL_{int} , $R^2 = 0.99$.

Figure 2. Comparison of the QSPR-PBPK model simulations (solid lines) with experimental data (symbols) on venous blood concentrations in rats exposed to VOCs in the calibration dataset [(A) ethylbenzene (50 ppm, 4 h), (B) n-octane (100 ppm, 12 h)]; or outside the calibration set but within the application domain [(C) n-hexane (100 ppm, 12 h), (D) toluene (50 ppm, 4 h)]. Experimental data were obtained from Tradif et al., 1997 and Zahlén et al., 1992).

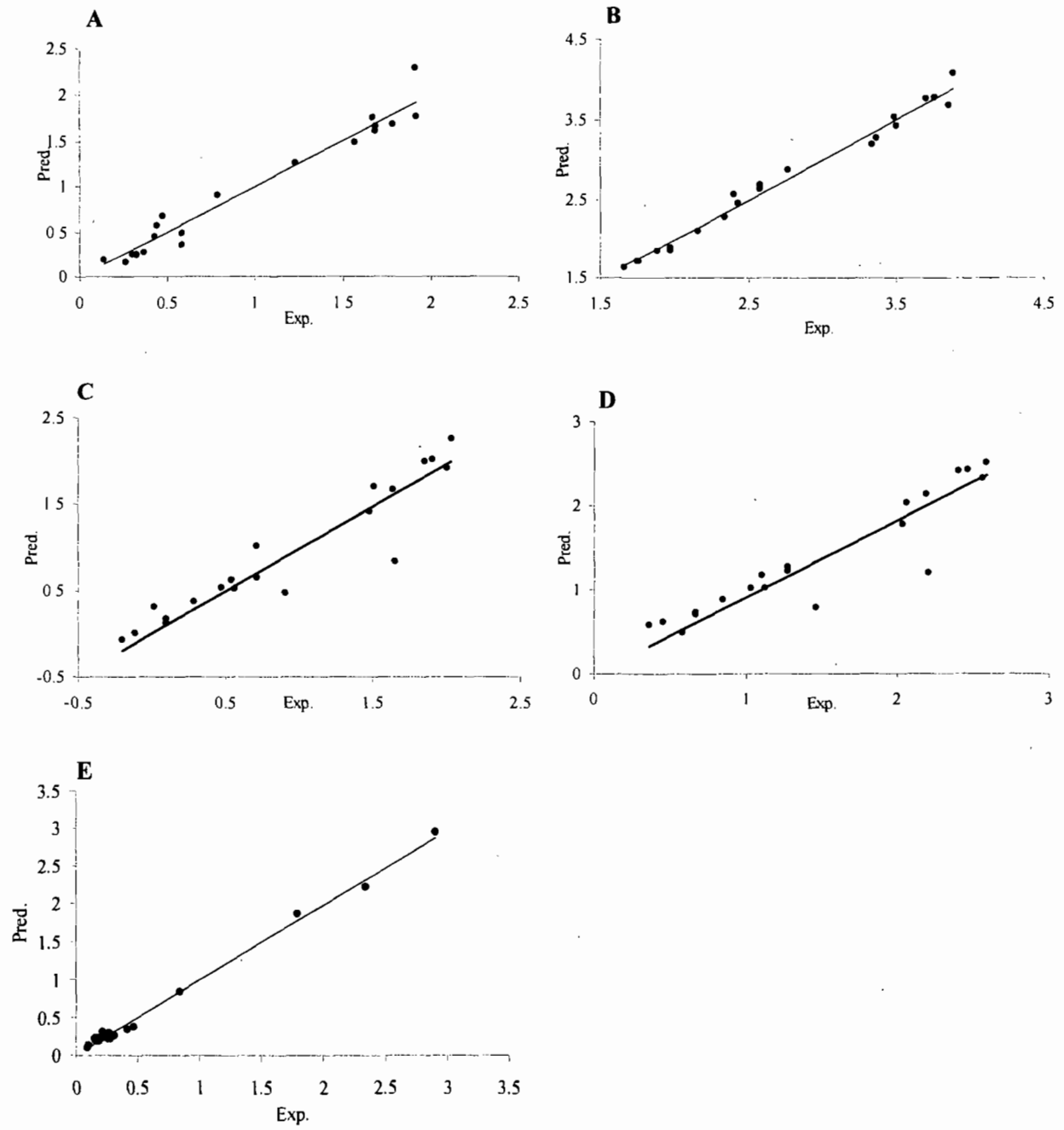


Figure 1.

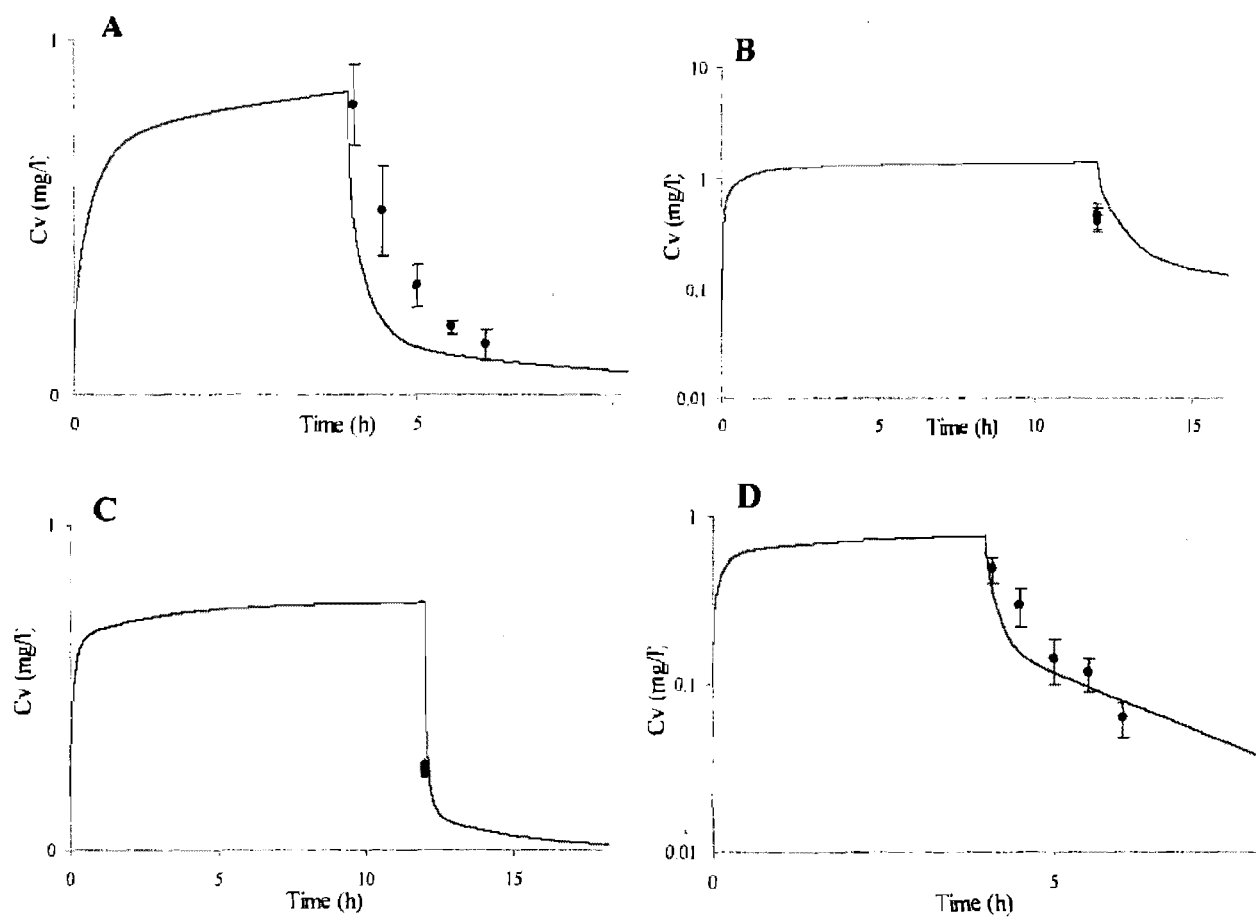


Figure 2.

PARTIE III
ARTICLE 2

Ce manuscrit sera soumis à la revue : Revue Canadienne de Physiologie et Pharmacologie

Développement de modèles QSPR-PBPK pour la prédiction de la toxicocinétique de COV chez l'humain suite à une exposition dermale ou par inhalation

Ervane Kamgang et Kannan Krishnan

Adresse de correspondance: Kannan Krishnan, Département de santé environnementale et santé au travail, Faculté de Médecine, Université de Montréal, 2375 Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1A8. Tel : [information retirée / information withdrawn] Fax : [information retirée / information withdrawn]

[redacted] email : [information retirée / information withdrawn]

Résumé

L'objectif général de cette étude était de développer un modèle QSPR-PCBP afin de simuler le profil toxicocinétique de divers hydrocarbures chez l'humain suite à une exposition par inhalation et/ou voie dermale. Pour cela, (i) des modèles QSPR ont été développés pour les coefficients de partage (CP) sang:air ($P_{s:a}$), gras:air ($P_{g:a}$), octanol:eau ($P_{o:w}$) et eau:air ($P_{w:a}$) sur la base des fragments moléculaires de 35 hydrocarbures (famille des alcanes, alcènes, naphènes et aromatiques); (ii) les CP muscle:air ($P_{m:a}$) et foie:air ($P_{f:a}$) ont été estimés à partir du QSPR de $P_{g:a}$ en ajustant les contenus tissulaires lipidiques; (iii) le CP stratum corneum:air ($P_{sc:a}$) a été calculé à l'aide des QSPR de $P_{o:w}$ et $P_{w:a}$, puis la constante de perméabilité dermale K_p à partir du QSPR de $P_{o:w}$; et enfin (iv) la clairance intrinsèque (CL_{int}) de l'humain a été dérivée du QSPR de CL_{int} du rat par extrapolation inter-espèce. Ces modèles QSPR (développés sur la base de fragments moléculaires qui constituent les COV) et algorithmes intégrés dans un modèle PCBP ont permis de simuler la cinétique du m-Xylène chez l'humain, uniquement à partir des informations sur sa structure moléculaire, la dose et durée d'exposition. C'est ainsi que, ne connaissant que le nombre et la nature des fragments moléculaires qui constituent le m-Xylène, les doses et durées d'exposition, la toxicocinétique de ce dernier chez l'humain suite à une exposition par inhalation (33 ppm, 7 h) et une exposition par voie dermale (1 mmol/L d'air, 20 min) a été simulée. Le modèle intégré QSPR-PCBP développé dans cette étude pourra être utilisé pour prédire les profils toxicocinétiques de certains hydrocarbures.

Mots clés: Coefficient de partage, constante de perméabilité dermale, clairance intrinsèque, PCBP, QSPR.

Introduction

Les modèles pharmacocinétiques à base physiologique (PCBP) sont des outils utilisés pour simuler *in silico* le profil toxicocinétique d'une substance. En dehors des paramètres physiologiques (spécifiques à chaque espèce et couramment disponibles dans la littérature pour plusieurs mammifères), le développement d'un modèle PCBP requiert l'utilisation de paramètres physicochimiques (coefficients de partage (CP), constante de perméabilité dermale (K_p)) et biochimiques (constantes métaboliques) (Krishnan et Andersen 2001). Ces derniers, spécifiques à l'espèce et à la substance, ne sont pas disponibles pour la plupart des composés organiques volatils (COV). Ceci s'explique par le fait que les méthodes *in vivo* et *in vitro* établies pour les estimer exigent des investissements considérables en matériel et en temps. Toutefois, les modèles de type structure-propriété (QSPR) qui permettent d'établir des relations quantitatives entre la structure chimique d'une substance et certaines propriétés physicochimiques peuvent être développés pour estimer *in silico* certains paramètres des modèles PCBP (Fiserova-Bergerova et Diaz 1986, Gargas et al. 1988, Poulin et Krishnan 1996a, 1996b, Waller et al. 1996, Meulenberg et Vijverberg 2000, Basak et al. 2002, 2006, Béliveau et al. 2003, 2005). Tout récemment, Béliveau et al. (2003, 2005) ont montré qu'en apportant de légères modifications au modèle de contribution du groupement actif universel (UNIFAC) (Ochsner et Sokoloski 1985, Hansen et al. 1991), il est possible de simuler la cinétique des COV uniquement à partir des informations sur les fragments moléculaires qui constituent les COV et les doses et durées d'exposition au polluant. Le modèle qui a alors permis d'obtenir ces résultats est un modèle intégré QSPR-PCBP. En fait, après avoir développé des modèles QSPR pour les paramètres physicochimiques et

biochimiques, ces derniers ont été intégrés dans le modèle PCBP afin de prédire les valeurs des paramètres lors des simulations. Ce type de modèle intégré a été développé pour le cas d'une exposition par inhalation. Or, en plus de l'inhalation des vapeurs de COV, l'absorption dermale peut constituer une voie d'exposition importante, surtout chez les travailleurs. Raison pour laquelle il serait intéressant de développer un modèle intégré QSPR-PBPK pour une exposition multivoie aux COV, notamment pour les cas des expositions par inhalation et par voie dermale.

L'objectif global de ce travail était donc d'élaborer une approche pour prédire la toxicocinétique chez l'humain de plusieurs COV uniquement à partir des informations sur leur structure moléculaire; ceci pour une exposition multivoie, c'est à dire pulmonaire et dermale. Pour ce faire, il a fallu : (i) développer les modèles QSPR pour les CP sang:air ($P_{s:a}$), gras:air ($P_{g:a}$), octanol:eau ($P_{o:w}$), eau:air ($P_{w:a}$) et la clairance intrinsèque (CL_{int}) sur la base des fragments moléculaires; (ii) déduire par extrapolation inter-tissulaire les CP muscle:air ($P_{m:a}$) et foie:air ($P_{f:a}$) à partir du QSPR pour $P_{g:a}$; (iii) estimer le CP stratum corneum:air ($P_{sc:a}$) à partir des QSPR pour $P_{o:w}$ et $P_{w:a}$, ainsi que le K_p à partir du QSPR de $P_{o:w}$; (iv) prédire la clairance intrinsèque (CL_{int}) de l'humain par extrapolation inter-espèce à partir du QSPR de CL_{int} du rat; (v) puis intégrer tous les algorithmes ainsi développés dans un modèle PCBP afin de simuler le profil toxicocinétique de plusieurs COV sur la base des informations concernant leur structure moléculaire et les doses et durées d'exposition.

Matériel et méthode

Les modèles QSPR pour l'estimation des coefficients de partage (CP), de la constante de perméabilité dermale (K_p) et de la clairance intrinsèque (CL_{int}) ont été développés en utilisant la méthode de contribution des fragments. Les contributions de chaque fragment moléculaire ont été quantifiées en analysant par régressions linéaires les données expérimentales des CP et CL_{int} de plusieurs COV obtenus dans la littérature. Le logiciel de statistique utilisé est SPSS de Windows version 14.0.

Composés. La base de données sur laquelle ces travaux ont été basés renferme des données physicochimiques et/ou biochimiques de 35 substances hydrocarbures appartenant à la famille des alcanes, alcènes, naphtènes et aromatiques. Le tableau 1 présente ces COV ainsi que leurs CP, K_p et CL_{int} recensés dans la littérature. Tous les COV mentionnés dans ce tableau ont été décrits en combinant les 8 fragments moléculaires suivants: CH_3 , CH_2 , CH , C , $C=C$, noyau benzénique (AC), H dans le noyau benzénique (H-AC). Le tableau 2 présente les fréquences d'occurrence de chaque fragment dans les COV correspondants.

Estimation des paramètres physicochimiques et biochimiques

QSPR pour les CP tissu:air ($P_{t:a}$), octanol:air ($P_{o:w}$) et eau:air ($P_{w:a}$). Les modèles QSPR ont principalement été développés grâce aux valeurs des CP sang:air ($P_{s:a}$), gras:air ($P_{g:a}$), octanol:air ($P_{o:w}$) et eau:air ($P_{w:a}$) recensées dans la littérature (Tableau 1). Les valeurs de $P_{s:a}$ et $P_{g:a}$ ont été déterminées *in vitro* par la technique d'équilibration de fiole sur les tissus humains (Gargas et al. 1989, Smith et al. 2005, Tardif et al. 1997, Mattie et al. 1994). Les

valeurs de $P_{o:w}$ et $P_{w:a}$ ont quant à elles été compilées au moyen du programme EPI Suite de l'Environmental Protection Agency des États-Unis (US EPA 2000).

Ainsi, grâce à des analyses de régression multilinéaire, une relation quantitative a été établie entre ces CP ($P_{s:a}$, $P_{g:a}$, $P_{o:w}$ et $P_{w:a}$) et les fragments moléculaires qui constituent les COV de la base de données. L'équation qui traduit cette relation est la suivante :

$$P_i = \sum_{i=1}^n f_i \times C_{iP_i} \quad (1)$$

avec :

P_i = CP recherché ($P_{s:a}$, $\text{Log}P_{g:a}$, $\text{Log}P_{o:w}$ ou $\text{Log}P_{w:a}$)

f_i = Fréquence d'occurrence des fragments moléculaires i dans le COV étudié

C_{iP_i} = Contribution de chaque fragment i à P_i .

Par ajustement de $P_{g:a}$ aux fractions de lipides neutres dans le gras et les autres tissus (muscle et foie), les CP foie:air ($P_{f:a}$) et muscle:air ($P_{m:a}$) ont été prédits à partir des QSPR développés pour $P_{g:a}$. La relation est la suivante :

$$P_{t:a} = \frac{F_{nltissu}}{F_{nlgas}} \times P_{g:a} \quad (2)$$

avec :

$P_{t:a} = P_{f:a}$ ou $P_{m:a}$

$F_{nltissu}$ = Fraction de lipides neutres équivalents dans le muscle ou le foie

F_{nlgas} = Fraction de lipides neutres équivalents dans le gras.

Les valeurs de F_{nl} dans le gras, le muscle et le foie de l'humain sont respectivement égales à : 0,7986, 0,0378 et 0,0473 (Béliveau et al. 2005).

Estimation du CP stratum corneum:air ($P_{sc:a}$). Les données expérimentales sur le $P_{sc:a}$ chez l'humain des COV de cette étude sont inexistantes dans la littérature. Pour des substances non-électrolytes diluées dans une solution aqueuse et qui possèdent des $P_{o:w}$ allant de 10 à plusieurs milliers, Roberts et al. (1975) ont développé un algorithme pour l'estimation des valeurs du CP stratum corneum:eau ($P_{sc:w}$) à partir de $P_{o:w}$. Cet algorithme (Équation 3), utilisée par Shatkin et Brown (1991) a été repris dans ces travaux pour les COV de la base de données :

$$P_{sc:w} = 1,2771 + 0,1208 P_{o,w} \quad (3)$$

Sachant que :

$$P_{sc:a} = P_{sc:w} \times P_{w:a} \quad (4)$$

En intégrant les QSPR de $P_{o:w}$ et $P_{w:a}$ (Équation 1) et l'équation 3 dans l'équation 4, on obtient :

$$P_{sc:a} = 1,2771 + 0,1208 \times 10^{\left(\sum_{i=1}^n f_i \times C_{iLogP_{o,w}} \right)} \times 10^{\left(\sum_{i=1}^n fi \times C_{iLogP_{w,a}} \right)} \quad (5)$$

Où : f_i représente la fréquence d'occurrence des fragments moléculaires i dans le COV étudié; $C_{iLogP_{o:w}}$ et $C_{iLogP_{w:a}}$ représentent les contributions de chaque fragment i à $LogP_{o:w}$ et $P_{w:a}$, respectivement.

L'équation 5 a ainsi permis d'estimer $P_{sc:a}$ des COV de cette étude uniquement à partir des informations sur la structure moléculaire.

Estimation de la constante de perméabilité dermale (K_p). L'équation de base utilisée pour estimer K_p chez l'humain est celle de l'EPA (Potts et Guy 1992) qui fait intervenir $P_{o:w}$ et le poids moléculaire (MW) :

$$LogK_p = 0,71 \times LogP_{o:w} - 0,0061 \times MW - 2,72 \quad (6)$$

Ainsi, en intégrant le modèle QSPR pour $P_{o:w}$ (Équation 1) dans l'équation 6, les K_p des COV de cette étude ont uniquement été décrits sur la base de leurs poids moléculaires et des fragments moléculaires qui constituent ces substances. L'équation est la suivante :

$$LogK_p = 0,71 \times \left(\sum_{i=1}^n f_i \times C_{iLogP_{o:w}} \right) - 0,0061 \times MW - 2,72 \quad (7)$$

Etant donné que le K_p résultant de l'équation précédente s'applique pour l'absorption dermale à partir de l'eau, il a été multiplié avec la valeur de $K_{a:w}$ (calculé avec la structure moléculaire,

équation 5) pour obtenir le K_p approprié afin de simuler l'absorption dermale des hydrocarbures présents dans l'air.

QSPR pour la clairance intrinsèque (CL_{int}). Classiquement, CL_{int} ($CL_{int} = V_{max}/K_m$) est égale au quotient de la vitesse maximale de métabolisme (V_{max}) sur la constante de Michaelis-Menten (K_m). Les données expérimentales de V_{max} et K_m de 20 COV obtenues à l'aide de tranches de foie de rat, compilées à partir de la littérature (Mortensen et al. 2000) ont alors permis de calculer les valeurs de CL_{int} (Tableau 1). L'analyse de ces dernières par approche QSPR a permis de décrire CL_{int} par une relation linéaire fonction de la fréquence d'occurrence (f) de chaque fragment (i) et de la contribution de chaque fragment i à CL_{int} ($CL_{int,i}$). L'équation se présente comme suit :

$$CL_{int} = \sum_{i=1}^n f_i \times CL_{int,i} \quad (8)$$

Un exemple d'estimation de CL_{int} chez le rat selon l'équation 8 est présentée dans la figure 1.

Extrapolation inter-espèce pour CL_{int} . Les données des entrants physicochimiques du modèle PCBP ayant permis de développer les modèles QSPR sont des valeurs obtenues chez l'humain. Par contre, celles de la CL_{int} proviennent des études expérimentales faites sur des tissus de rats. Ainsi, avant d'intégrer les valeurs estimées par approche QSPR de ce paramètre

(CL_{int}) dans les équations différentielles du modèle PCBP, une extrapolation inter-espèce du rat vers l'humain a été effectuée.

Sachant que :

$$CL_{int\ espèce} = CL_{int\ c} \times BW_{espèce}^{3/4} \quad (9)$$

avec :

$CL_{int\ espèce}$ = Clairance intrinsèque de l'espèce (L/h)

$CL_{int\ c}$ = Constante de la clairance intrinsèque (L/h/Kg)

$BW_{espèce}$ = Poids corporel de l'espèce (Kg)

Un raisonnement mathématique a permis d'effectuer l'extrapolation du rat vers l'humain de CL_{int} comme suit :

$$CL_{int\ c} = \frac{CL_{int\ rat}}{BW_{rat}^{3/4}} \quad (10)$$

En intégrant l'équation 10 dans l'équation 11 suivante :

$$CL_{int\ humain} = CL_{int\ c} \times BW_{humain}^{3/4} \quad (11)$$

L'équation 12 ci-dessous a été obtenue :

$$CL_{int\ humain} = CL_{int\ rat} \times \frac{BW_{humain}^{3/4}}{BW_{rat}^{3/4}} \quad (12)$$

Enfin, en remplaçant $CL_{int\ rat}$ de l'équation 12 par la relation 8, connaissant le poids corporel du rat et de l'humain, les $CL_{int\ humain}$ des COV ont été décrites par le biais des fragments moléculaires qui constituent ces substances. Un exemple d'estimation de CL_{int} chez l'humain selon cette extrapolation inter-espèce est présentée dans la figure 1.

Modélisation intégrée QSPR-PCBP. En considérant que le métabolisme se fait essentiellement dans le foie, le modèle PCBP utilisé dans cette étude est constitué de cinq compartiments, à savoir le foie, les tissus richement perfusés, les tissus faiblement perfusés (muscle), les tissus adipeux (gras) et la peau, interconnectés par la circulation systémique. L'exposition aux COV se faisant par voie pulmonaire et voie dermale. Le profil cinétique des COV a été décrit par la résolution simultanée d'équations différentielles dans le tableur EXCEL. Les paramètres physiologiques de l'humain (ventilation alvéolaire, débit cardiaque, volume tissulaire ...) requis par le modèle PCBP sont issus de la littérature (Brown et al. 1997, Tardif et al. 1997). Tandis que les paramètres physicochimiques (CP , K_p) et biochimiques (CL_{int}) sont calculés directement à partir des fragments moléculaires qui constituent les COV; ceci en intégrant les QSPR développés dans cette étude dans le modèle PCBP. Ainsi, en entrant uniquement la fréquence d'occurrence des fragments moléculaires, la concentration et la durée d'exposition dans le modèle intégré QSPR-PCBP obtenu, les profils toxicocinétiques du m-Xylène chez l'humain, suite à une exposition par inhalation à 33 ppm pendant 7 h (Tardif et al. 1997) et une exposition par voie dermale à 1 mmol/L d'air pendant 20 min (Kezic et al. 2004) ont été simulés. En ce qui concerne l'exposition dermale, les volontaires étaient exposés sur une surface dermale de 1000 cm² au m-Xylène à l'état gazeux dans l'air.

Résultats

QSPR pour $P_{s:a}$, $P_{g:a}$, $P_{o:w}$, $P_{w:a}$ et CL_{int} . Les $P_{s:a}$, $P_{g:a}$, $P_{o:w}$, $P_{w:a}$ et CL_{int} des COV de cette étude ont été décrits à l'aide des contributions de 8 fragments moléculaires. Les contributions de chaque fragment moléculaire à ces derniers, obtenues après analyse des données recensées dans la littérature de plusieurs COV sont présentées dans le Tableau 3. Le Tableau 4 recense quelques données statistiques comparant les valeurs expérimentales (Exp.) des CP et CL_{int} aux valeurs prédites (Pred.) par approche QSPR développée dans cette étude. Les corrélations entre les valeurs Exp. et Pred. de $P_{s:a}$, $P_{g:a}$, $P_{o:w}$, $P_{w:a}$ et CL_{int} sont présentées à la Figure 2.

Prédiction de $P_{m:a}$ et $P_{f:a}$. Le modèle QSPR développé pour $P_{g:a}$ à été utilisé dans l'équation 3 pour estimer les valeurs de $P_{m:a}$ et $P_{f:a}$. Les corrélations entre les valeurs Exp. et Pred. de ces derniers paramètres sont présentées dans la Figure 3 (A et B). Les indices statistiques sur le rapport Exp./Pred. de $P_{m:a}$ et de $P_{f:a}$ sont présentés dans le Tableau 4.

Prédiction de K_p . La Figure 2(C) présente la corrélation entre les valeurs de K_p prédites par l'équation 7. Les paramètres statistiques sur le rapport Exp./Pred. de K_p sont présentés dans le Tableau 4.

Extrapolation de CL_{int} chez l'humain. La comparaison entre les valeurs expérimentales et prédites (par extrapolation inter-espèce) de CL_{int} chez l'humain pour quelques substances est présentée dans le tableau 5.

Modélisation QSPR-PCBP. Les modèles QSPR décrits plus haut ont été intégrés à un modèle PCBP pour simuler la pharmacocinétique d'un COV, le m-Xylène sur la base du nombre et de la nature des fragments moléculaires ainsi que des conditions (dose et durée) d'exposition comme seules informations. La Figure 4(A) présente la concentration veineuse (mg/L) en fonction du temps, pour une exposition par inhalation à 33 ppm (soit 0,143 mg/L) au m-Xylène pendant 7 h. La figure 4(B) présente quant à elle la concentration alvéolaire (nmol/L) en fonction du temps pour une exposition dermale (surface de 1000 cm³) à 1 mmol/L d'air (soit 106,17 mg/L d'air) de m-Xylène pendant 20 min. Ces deux figures comparent les simulation pharmacocinétiques obtenues grâce au intégré QSPR-PCBP aux valeurs obtenues expérimentalement.

Discussion et conclusion

Les premiers modèles intégrés QSPR-PCBP pour l'estimation des profils cinétiques des COV absorbés par inhalation ont été développés tout récemment (Béliveau et al. 2003, 2005). Toutefois, de tels modèles qui tiennent compte de l'absorption dermale n'ont jamais été rapportés dans la littérature. L'objectif de ce travail était de développer un modèle intégré multivoie QSPR-PCBP, notamment pour des expositions par inhalation et par voie dermale. Ici, le profil toxicocinétique pour une exposition par inhalation et voie dermale chez l'humain devait être décrit uniquement à partir des informations sur la structure moléculaire des COV, la dose et la durée d'exposition. Ainsi, des QSPR pour les CP et la CL_{int} ont tout d'abord été développés sur la base de 8 fragments moléculaires qui constituent les COV de la base de données. Des relations quantitatives entre $P_{s,a}$, $P_{g,a}$ individuellement et ces fragments moléculaires ont été établies suite à des analyses de régression multilinéaire. Les valeurs estimées de $P_{s,a}$ et $\text{Log}P_{g,a}$ qui en découlent sont bien corrélés aux valeurs expérimentales (le coefficient de corrélation R^2 étant de 0,836 et 0,945). À partir des volumes en lipides neutres dans le muscle, le foie et le gras, les valeurs de $P_{f,a}$ et $P_{m,a}$ ont été calculées à partir de $P_{g,a}$. D'une manière générale, cette extrapolation inter-tissulaire à partir du modèle QSPR pour $P_{g,a}$ a donné des résultats similaires à celles obtenues expérimentalement (R^2 étant respectivement de 0,859 et 0,77 pour $P_{m,a}$ et $P_{f,a}$). Toutefois, sachant que la solubilité des COV dans les tissus dépend majoritairement de leur solubilité dans les lipides et l'eau contenus dans les tissus (Poulin et Krishnan 1996a, 1996b), les substances pour lesquelles les valeurs de $P_{f,a}$ et $P_{m,a}$ ont été moins bien estimées concernent celles dont la solubilité

dans l'eau est particulièrement importante (soit principalement de l'Octane et de l'Heptane).

L'extrapolation inter-tissulaire de $P_{g:a}$ vers $P_{s:a}$ sur la base des différences en lipides neutres entre le sang et le gras a été étudiée. Cependant, les résultats (non présentés dans cet article) sont peu satisfaisants puisqu'il existe de grandes discordances entre les valeurs expérimentales et prédites de $P_{s:a}$ (les R^2 étaient de l'ordre de 0,45). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il existe des liaisons entre les COV et les protéines du sang (particulièrement l'hémoglobine), phénomène dont cette approche d'extrapolation ne tient pas compte. En fait, l'hypothèse qu'il y a présence de liaisons protéiniques entre les COV et le sang est confirmée chez le rat. Cependant, dans le cas de l'humain, il plane encore un doute (Poulin et Krishnan 1996a). Toutefois, le fait que l'exercice d'extrapolation inter-tissulaire selon la méthodologie présentée dans cette étude n'ait pas donné de résultats satisfaisants chez l'humain tend à confirmer que le phénomène de liaisons entre les COV et les protéines sanguines existe aussi chez cette espèce.

En ce qui concerne les constantes métaboliques, les modèles QSPR sur la base de fragments moléculaires ont d'abord été développés pour V_{max} et $\text{Log}K_m$ du rat. Les R^2 entre les valeurs expérimentales et prédites étaient respectivement de 0,959 et 0,6587 pour V_{max} et K_m (résultats non présentés dans cet article). Toutefois, étant donné que la relation $CL_{int} = V_{max}/K_m$ peut être utilisée dans les équations différentielles des modèles PCBP pour quantifier le métabolisme au niveau du foie, un modèle QSPR a alors été développé pour CL_{int} . Ici, le modèle QSPR obtenu a permis d'estimer CL_{int} du rat à partir des fragments moléculaires qui constituent les COV avec un R^2 entre valeurs estimées et expérimentales de l'ordre de 0,995. Par la suite, simplement sur la base d'un

raisonnement mathématique, un algorithme validé a été développé pour estimer les valeurs de CL_{int} de l'humain à partir de celles obtenues par QSPR chez le rat.

Développer un modèle PCBP qui tient compte de la voie d'absorption dermale nécessite des valeurs de $P_{sc:a}$ et K_p . Les valeurs expérimentales de $P_{sc:a}$ chez l'humain de plusieurs COV sélectionnés dans les bases de données de cette étude n'existent pas dans la littérature. C'est pourquoi la relation empirique entre $P_{sc:w}$ et $P_{o:w}$ publiée par Roberts et al. (1975) pour les substances volatiles non-électrolytes et reprise par Shatkin et Brown (1991) a été utilisée pour estimer les valeurs de $P_{sc:a}$. Ainsi, des modèles QSPR pour $P_{o:w}$ ainsi que pour $P_{w:a}$ sachant que $P_{sc:a} = P_{sc:w}/P_{w:a}$, ont été développés sur la base de fragments moléculaires retrouvés dans les COV de cette étude. Les bonnes corrélations qui existent entre les valeurs expérimentales et prédites aussi bien pour $P_{o:w}$ que pour $P_{w:a}$ appuient les hypothèses de départ (Béliveau et al. 2003, 2005). De par l'inexistence de valeurs expérimentales de $P_{sc:a}$ pour les COV de cette étude, chez l'humain en particulier, un problème de validation des valeurs obtenues à partir du QSPR de $P_{o:w}$ et $P_{w:a}$ se pose. Pour pallier à cela, l'une des solutions est d'intégrer ces estimées dans un modèle PCBP et d'analyser par inspection visuelle les profils cinétiques simulés par le modèle et les valeurs expérimentales.

Le modèle intégré QSPR-PCBP développé dans cette étude a permis, lors des simulations, de calculer les valeurs des CP et de CL_{int} sur la base d'information sur la structure moléculaire de plusieurs COV. Il a également permis d'obtenir les profils toxicocinétiques d'une substance type, le m-Xylène absorbé par les poumons et la peau et majoritairement métabolisé dans le foie. Pour les COV nouvellement synthétisés et ceux pour lesquels les valeurs expérimentales des CP et de CL_{int} ne sont pas encore connues, ce

modèle pourra être utilisé afin de prédire les doses internes (concentrations sanguines et tissulaires) et les doses exhalées chez l'humain suite à une exposition par voie pulmonaire et/ou par voie dermale. En d'autres termes, avant de réaliser les études *in vivo*, le profil toxicocinétique des COV pourrait au préalable être estimé pour une exposition multivoie, soit par inhalation et voie dermale, grâce au modèle intégré QSPR-PCBP développé dans cette étude.

L'une des originalités de ce travail est qu'il démontre une méthodologie pour l'extrapolation inter-tissulaire des CP et inter-espèce de CL_{int} , à partir des données sur la nature et le nombre de fragments moléculaires des COV. Par ailleurs, dans le but d'améliorer et de développer davantage la modélisation intégrée QSPR-PCBP, il serait essentiel d'encourager les études expérimentales permettant d'estimer les déterminants de ce type de modèle.

Références bibliographiques

- Basak, S.C., Mills, D. et Gute, B.D.** 2006. Prediction of tissue:air partition coefficients--theoretical vs. experimental methods. *SAR QSAR Environ Res.* 17(5):515-532.
- Basak, S.C., Mills, D., Hawkins, D.M. et El-Masri, H.A.** 2002. Prediction of tissue-air partition coefficients: a comparison of structure-based and property-based methods. *SAR QSAR Environ Res.* 13(7-8):649-665.
- Béliveau, M., Lipscomb, J., Tardif, R. et Krishnan, K.** 2005. Quantitative structure-property relationships for interspecies extrapolation of the inhalation pharmacokinetics of organic chemicals. *Chemical Research in Toxicology.* 18:475-485.
- Béliveau, M., Tardif, R. et Krishnan, K.** 2003. Quantitative structureproperty relationships for physiologically based pharmacokinetic modeling of volatile organic chemicals in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 189:221-232.
- Brown, R.P., Delp, M. D., Lindstedt, S.L., Rhomberg, L.R. et Beliles, R.P.** 1997. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol. Ind. Health* 13, 407-484.
- Fiserova-Bergerova, V. et Diaz, M.L.** 1986. Determination and prediction of tissue-gas partition coefficients. *Int Arch Occup Environ Health.* 58:75-87.
- Gargas, M.L, Seybold, P.G. et Andersen, M.E.** 1988. Modeling the tissue solubilities and metabolic rate constant (V_{\max}) of halogenated methanes, ethanes, and ethylenes. *Toxicol. Lett.* 43:235-256.

- Gargas, M.L., Burgess, R.J., Voisard, D.E., Cason, G.H. et Andersen, M.E.** 1989. Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol Appl Pharmacol.* 98(1):87-99.
- Hansen, H., Rasmussen, P., Fredenslund, A., Schiller, M. et Gmehling, J.** 1991. Vapor-liquid equilibria by UNIFAC group contribution: 5. revision and extension. *Ind. Eng. Chem. Res.* 30:2352-58.
- Kezic, S., Janmaat, A., Krüse, J., Monster, A.C. et Verberk, M.M.** 2004. Percutaneous absorption of m-xylene vapour in volunteers during pre-steady and steady state. *Toxicol Lett.* 153(2):273-282.
- Krishnan, K. et Andersen, M.E.** 2001. Physiologically based pharmacokinetic modeling in toxicology. Chapter 5 in *Principles and methods of toxicology*. 4th edition, wallace Hayes. 193-241.
- Mattie, D.R., Bates G.D., Jepson, G.W., Fisher, J.W. et McDougal, J.N.** 1994. Determination of skin:air partition coefficients of volatile organic chemicals: experimental method and applications. *Fundam Appl Toxicol.* 22(1):51-57.
- Meulenberg, C.J. et Vijverberg, H.P.** 2000. Empirical relations predicting human and rat tissue:air partition coefficients of volatile organic compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 165:206-216.
- Mortensen, N., Eide, I., Zahlse, K. et Nilsen, O.G.** 2000. Prediction of *in vivo* metabolic clearance of 25 different petroleum hydrocarbons by a rat liver head-space technique. *Arch Toxicol.* 74:308-312.

- Ochsner, A.B et Sokoloski, T.D.** 1985. Prediction of solubility in nonideal multicomponent systems using the UNIFAC group contribution model. *J Pharm Sci.* 74 (6):634-7.
- Perbellini, L., Brugnone, F., Caretta, D. et Maranelli, G.** 1985. Partition coefficients of some industrial aliphatic hydrocarbons (C5-C7) in blood and human tissues. *Br J Ind Med.* 42(3):162-167.
- Potts, R.O. et Guy, R.H.** 1992. Predicting skin permeability. *Pharm Res.* 9(5):663-669.
- Poulin, P. et Krishnan, K.** 1996a. A mechanistic algorithm for predicting blood:air partition coefficients of organic chemicals with the consideration of reversible binding in hemoglobin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 136(1):131-137.
- Poulin, P. et Krishnan, K.** 1996b. A tissue composition-based algorithm for predicting tissue:air partition coefficients of organic chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol.* 136(1):126-130.
- Roberts, M.S., Triggs, E.J. et Anderson, R.A.** 1975. Permeability of solutes through biological membranes measured by a desorption technique. *Nature.* 18:257(5523):225-227.
- Sato, A. et Nakajima, T.** 1979. Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Br J Ind Med.* 36(3):231-234.
- Shatkin, J.A. et Brown, H.S.** 1991. Pharmacokinetics of the dermal route of exposure to volatile organic chemicals in water: a computer simulation model. *Environ Res.* 56(1):90-108.
- Smith, A.Q., Campbell, J.L., Keys, D.A., et Fisher, J.W.** 2005. Rat tissue and blood partition coefficients for n-alkanes (C8 to C12). *Int. J. Toxicol.* 24:35-41.

- Tardif, R., Charest-Tardif, G., Brodeur, J. et Krishnan, K.** 1997. Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* 144(1):120-134.
- US EPA.** 2000. Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows v3.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
- Waller, C.L., Evans, M.V. et Mckinney, J.D.** 1996. Modeling the cytochrome P450-mediated metabolism of chlorinated volatile organic compounds. *Drug Metab Dispos* 24(2):203-210.

Tableau 1. Valeurs des coefficients de partage chez l'humain et de la clairance intrinsèque chez le rat des COV étudiés dans cette étude par approche QSPR.

Composés	LogP _{o/w}	LogP _{w/a}	Humain				Rat
			P _{s/a}	P _{g/a}	P _{f/a}	P _{m/a}	CL _{int} (L/h)
Pentane	3,390	1,690	0,38	39,6	2,1	0,7	0,1864
Hexane	3,900	1,844	0,8	104	5,2	5	
Heptane	4,660	1,967	1,9	385	10,8	12,5	
Octane	5,180	2,140		233	25,8	8,6	0,2101
2,2-Diméthylbutane	3,820	1,920	0,26	66	3,5	1	0,0980
2-Méthylpentane	3,215	1,920	0,41	87	4,5	2,9	
3-Méthylpentane	3,600	1,920	0,43	102	4,9	3,8	
3-Méthylhexane	3,706	2,068	1,3	277	10,6	10,8	
2,2,4-Triméthylpentane	4,086	2,301	1,6				
Cyclohexane	3,440	1,017	1,3	260	10,8	10,5	
Méthylcyclopentane	2,130	0,980	0,86	176	7,8	5	2,9038
Benzène	2,130	-0,658	7,37	379,5	22,6	16,4	
Toluène	2,730	-0,614	18,1	962	48,2	34,9	
o-Xylène	3,120	-0,572	65,2	2460			2,3421
Éthylbenzène	3,150	-0,440	28,4	1764			
Styrène	2,950	-0,939	55,6	3184			
1,3,5-Triméthylbenzène	3,420	-0,570	43				
Propylbenzène	3,690	-0,290	47				
Allylbenzène	3,230	-0,496	50,9				
Isopropylbenzène	3,660	-0,300	37				
Décane	5,010	-1,561					0,2667
2-Méthylhexane	3,706	2,068					0,1012
2-Méthylheptane	4,197	2,220					0,1684
2-Méthyloctane	4,688	2,369					0,2571
2-Méthylnonane	5,179	2,520					0,3158
1-Hexène	3,390	1,340					0,1802
1-Heptène	3,990	1,490					0,2432
1-Octène	4,570	1,640					0,2135
1-Nonène	5,150	1,790					0,4146
1-Décène	5,700	1,940					0,4722
Méthylcyclohexane	3,610	1,130					0,1647
1,2-Diméthylcyclohexane	4,011	1,360					0,1591
1,2,4-Triméthylcyclohexane	4,428	1,590					0,2821
1,2,4-Triméthylbenzène	3,630	-0,570					1,7907
t-Butylbenzène	4,110	-0,320					0,8392

Nota: Les données expérimentales des coefficients de partage ont été obtenues de : Sato et Nakajima 1979; Gargas et al. 1989, Perbellini et al. 1985, Pierce et al. 1996, Meulenberg et Vijverberg 2000. Les données expérimentales des coefficients de partage ont été obtenues de Mortensen et al. 2000.

Tableau 2. Fréquences d'occurrence des fragments moléculaires des COV analysés dans cette étude.

COV	CH ₃	CH ₂	CH	C	C=C	H	AC	H-AC
Pentane	2	3	0	0	0	0	0	0
Hexane	2	4	0	0	0	0	0	0
Heptane	2	5	0	0	0	0	0	0
Octane	2	6	0	0	0	0	0	0
2,2-Diméthylbutane	3	1	0	1	0	0	0	0
2-Méthylpentane	3	2	1	0	0	0	0	0
3-Méthylpentane	3	2	1	0	0	0	0	0
3-Méthylhexane	3	3	1	0	0	0	0	0
2,2,4-Triméthylpentane	5	1	1	1	0	0	0	0
Cyclohexane	0	6	0	0	0	0	0	0
Méthylcyclopentane	1	4	1	0	0	0	0	0
Benzène	0	0	0	0	0	0	1	6
Toluène	1	0	0	0	0	0	1	5
o-Xylène	2	0	0	0	0	0	1	4
Éthylbenzène	1	1	0	0	0	0	1	5
Styrène	0	0	0	0	1	3	1	5
1,3,5-Triméthylbenzène	3	0	0	0	0	0	1	3
Propylbenzène	1	2	0	0	0	0	1	5
Allylbenzène	0	1	0	0	1	3	1	5
Isopropylbenzène	2	0	1	0	0	0	1	5
Décane	2	8	0	0	0	0	0	0
2-Méthylhexane	3	3	1	0	0	0	0	0
2-Méthylheptane	3	4	1	0	0	0	0	0
2-Méthyloctane	3	5	1	0	0	0	0	0
2-Méthylnonane	3	6	1	0	0	0	0	0
1-Hexène	1	3	0	0	1	3	0	0
1-Heptène	1	4	0	0	1	3	0	0
1-Octène	1	5	0	0	1	3	0	0
1-Nonène	1	6	0	0	1	3	0	0
1-Décène	1	7	0	0	1	3	0	0
Méthylcyclohexane	1	5	1	0	0	0	0	0
1,2-Diméthylcyclohexane	2	4	2	0	0	0	0	0
1,2,4-Triméthylcyclohexane	3	3	3	0	0	0	0	0
1,2,4-Triméthylbenzène	3	0	0	0	0	0	1	3
t-Butylbenzène	3	0	0	1	0	0	1	5

Tableau 3. Contributions spécifiques des fragments moléculaires à $P_{s:a}$, $P_{g:a}$ et CL_{int} .

<i>Fragments</i>	<i>LogP_{o:w}</i>	<i>t^a</i>	<i>LogP_{w:a}</i>	<i>t^a</i>	<i>P_{s:a}</i>	<i>t^a</i>	<i>LogP_{g:a}</i>	<i>t^a</i>	<i>CL_{int}</i>	<i>t^a</i>
CH ₃	0,726	9,352	0,560	18,709	0,432	0,133	0,240	4,354	-0,005	-0,230
CH ₂	0,539	17,628	0,174	13,648	0,168	0,127	0,375	17,208	0,039	4,400
CH	0,067	0,553	-0,214	-4,593	0,675	0,087	0,528	3,750	0,042	1,521
C	0,335	1,065	-0,197	-1,418	-1,305	-0,106	0,725	3,059	-1,7345	-18,042
C=C	0,000	-	0,000	-	0,000	-	0,000	-	0,000	-
H	0,360	6,310	0,079	3,470	7,893	2,532	0,270	3,862	0,039	2,738
AC	0,706	0,955	-3,680	-13,060	86,424	3,112	3,143	5,471	0,825	4,093
H_AC	0,234	1,553	0,514	8,928	-11,387	-2,052	-0,090	-0,778	0,353	8,835

^a $t > 1,8$ indique un résultat significatif ($p < 0,05$)

Tableau 4. Données statistiques sur les comparaisons entre les valeurs expérimentales (Exp.) et les valeurs prédites (Pred.) des paramètres entrants du modèle PCBP.

Paramètres	n	R ²	Moyenne	Rapport Exp. /Pred.		
				Écart-type	Minimum	Maximum
P_{s:a}	19	0,836	1,151	1,246	0,187	5,843
LogP_{g:a}	15	0,945	1,004	0,053	0,868	1,098
LogP_{o:w}	35	0,851	1,010	0,091	0,722	1,251
LogP_{w:a}	33	0,988	1,033	0,169	0,494	1,456
P_{f:a}	12	0,985	0,859	0,094	0,712	1,030
P_{m:a}	12	0,801	0,770	0,327	0,320	1,253
*CL_{int}	20	0,995	0,968	0,184	0,697	1,244
K_p	35	0,557	1,175	0,638	0,285	3,507

* Les valeurs de CL_{int} dans ce tableau correspondent à celles du rat

Tableau 5. Comparaison entre les données expérimentales (Exp.) et les valeurs obtenues par extrapolation QSPR inter-espèce (Pred.) de la clairance intrinsèque chez l'humain.

	CL _{int} chez l'humain	
	Exp.	Pred.*
n-Hexane	7,1	9,291
Benzène	489,390	190,376
Toluène	613,745	167,203
m-Xylène	334,507	144,030
Éthylbenzène	142,508	146,863
Styrène	538,612	175,138

*Les valeurs prédites ont été obtenues en intégrant le modèle QSPR de CL_{int} du rat dans l'équation 8.

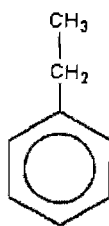
Légende des figures

Figure 1. Estimation de CL_{int} selon le modèle QSPR développé dans cette étude : exemple avec l'Éthylbenzène.

Figure 2. Corrélation entre les valeurs expérimentales (Exp.) et les valeurs prédites (Pred.) par modélisation QSPR de $P_{s:a}$ ($R^2 = 0,836$) (A), $\text{Log } P_{g:a}$ ($R^2 = 0,945$) (B), $\text{Log } P_{o:w}$ ($R^2 = 0,851$) (C) et CL_{int} ($R^2 = 0,995$) (D) des COV de cette étude.

Figure 3. Corrélation entre les valeurs expérimentales (Exp.) et les valeurs prédites (Pred.) par cette étude de $P_{m:a}$ ($R^2 = 0,801$) (A), $P_{f:a}$ ($R^2 = 0,985$) (B) et K_p ($R^2 = 0,557$) (C) des COV de la base de données.

Figure 4. Comparaison des simulations obtenues par le modèle QSPR-PBPK (ligne en continu) aux données expérimentales (points) obtenues chez des volontaires suite à (A) une exposition par inhalation au m-Xylène (33 ppm, 7 h), et (B) une exposition par voie dermale au m-Xylène (1 mmol/L, 20 min). Les données expérimentales ont été obtenues dans la littérature (Tardif et al. 1997, Kezic et al. 2004).



Éthylbenzène

- CL_{int} chez le rat

Sachant que :

$$CL_{int} = \sum_{i=1}^n f_i \times CL_{int,i} \quad (\text{Équation 8})$$

Puis connaissant la fréquence d'occurrence (f) de chaque fragment (i) pour l'éthylbenzène (Tableau 2) et la contribution de chaque fragment i à CL_{int} ($CL_{int,i}$) du rat (Tableau 3), $CL_{int, rat}$ pour l'éthylbenzène se calcule comme suit :

$$CL_{int, rat} = f_{CH_3} \times CL_{int, CH_3} + f_{CH_2} \times CL_{int, CH_2} + f_{CH} \times CL_{int, CH} + f_C \times CL_{int, C} + f_{C=C} \times CL_{int, C=C} \\ + f_H \times CL_{int, H} + f_{AC} \times CL_{int, AC} + f_{H-AC} \times CL_{int, H-AC}$$

$$\Rightarrow CL_{int, rat} = [1 \times (-0,005) + 1 \times 0,039 + 0 \times 0,042 + 0 \times (-1,7345) + 0 \times 0,000 \\ + 0 \times 0,039 + 1 \times 0,825 + 5 \times 0,353] L/h$$

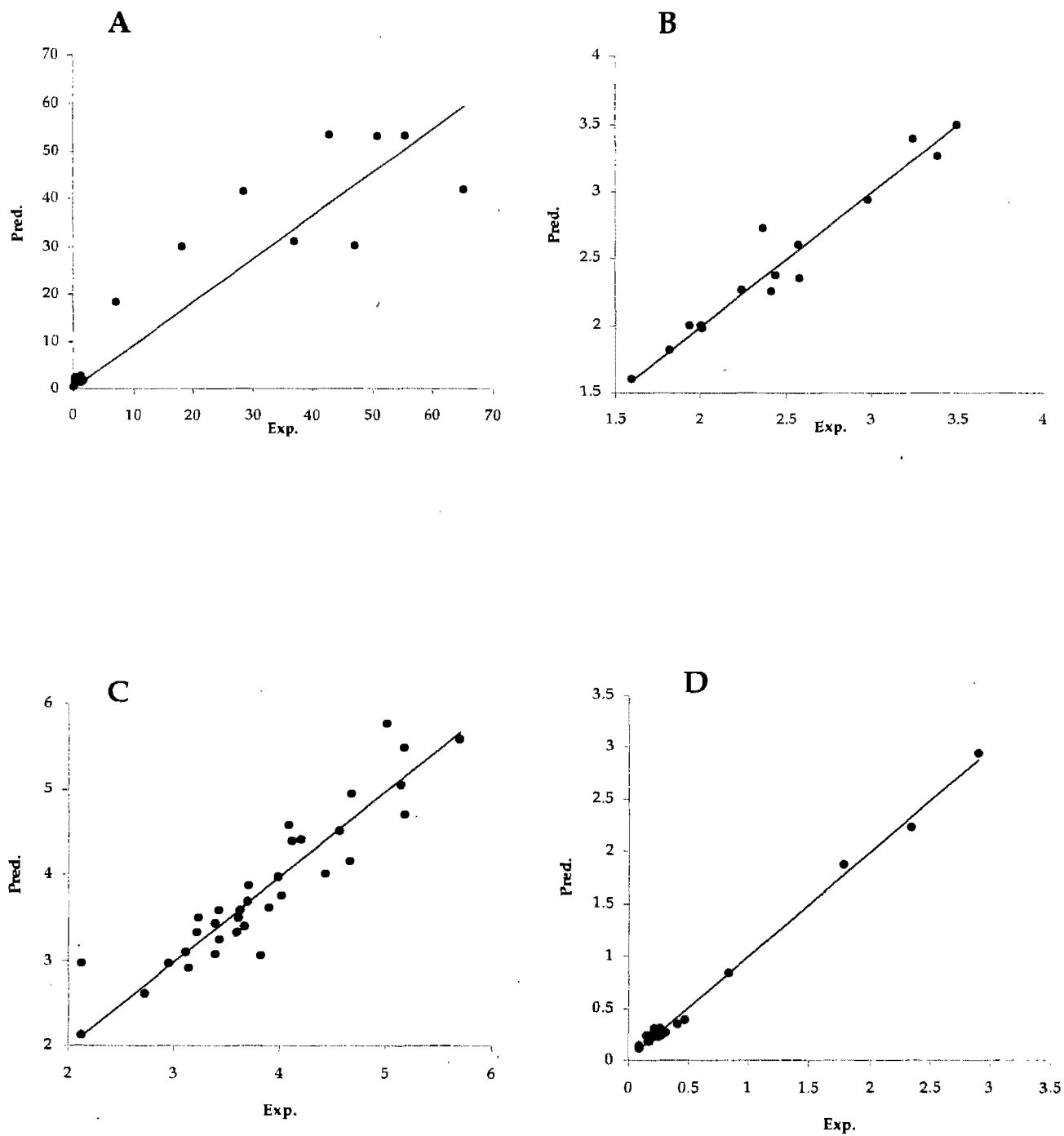
$$\Rightarrow CL_{int, rat} = 2,623 L/h$$

- Extrapolation inter-espèce de CL_{int} du rat à l'humain

$$CL_{int, humain} = CL_{int, rat} \times \frac{BW_{humain}^{3/4}}{BW_{rat}^{3/4}} \quad (\text{Équation 12})$$

$$\Rightarrow CL_{int, humain} = 2,624 \times \frac{70^{3/4}}{0,25^{3/4}} L/h = 179,53 L/h$$

Figure 1.

**Figure 2.**

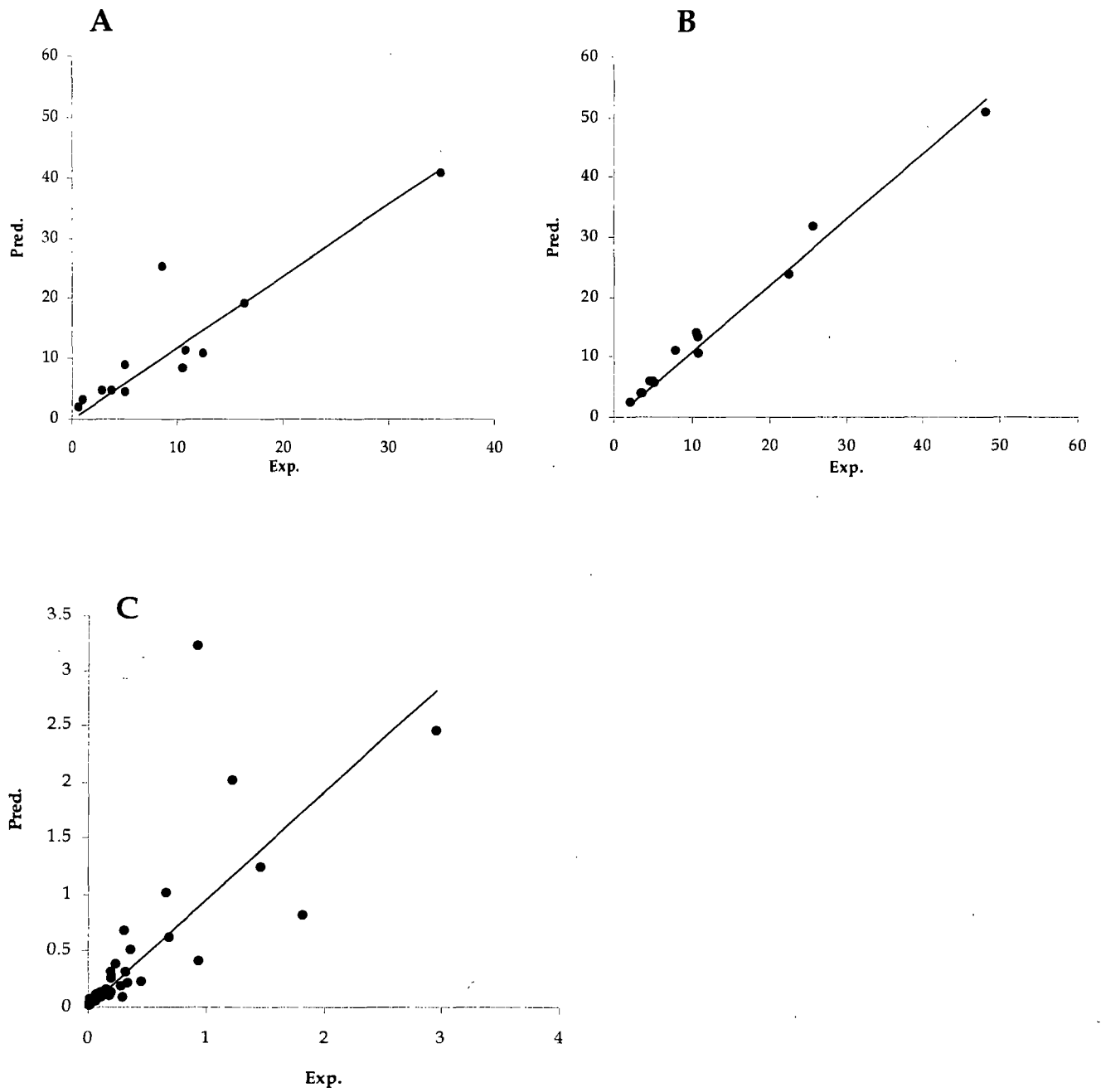


Figure 3.

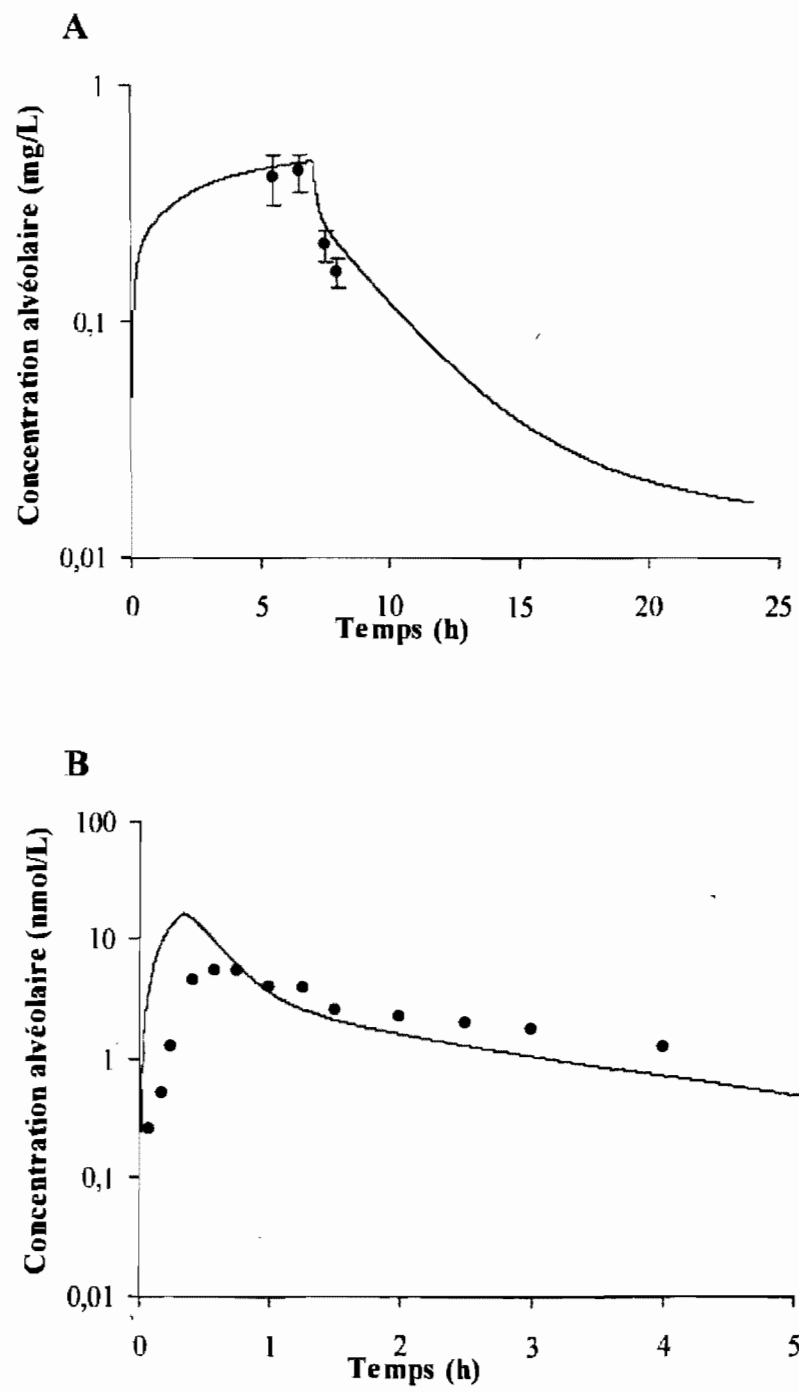


Figure 4.

PARTIE IV
DISCUSSION ET CONCLUSION GÉNÉRALE

IV. Discussion et conclusion générale

Les modèles PCPB, outils de plus en plus utilisés en analyse du risque, permettent de simuler la cinétique des substances dans l'organisme en connaissant les paramètres physiologiques, physicochimiques ($P_{s:a}$ et $P_{t:a}$) et biochimiques (V_{\max} et K_m ou CL_{int}). Habituellement, la valeur de $P_{s:a}$, $P_{t:a}$, V_{\max} et K_m de chaque substance est déterminée par des études *in vitro* ou *in vivo* et incorporée dans le modèle PCBP afin d'effectuer des simulations (Krishnan et Andersen 2001). Il existe toutefois dans la littérature des algorithmes basés sur des descripteurs chimiques ou d'autres paramètres physicochimiques permettant d'estimer les valeurs du $P_{s:a}$ et $P_{t:a}$ des COV (Poulin et Krishnan 1996b, 1996c, Meulenberg et Vijverberg 2000, Basak et al. 2002, 2006, Béliveau et al. 2003, 2005). Quant à l'estimation *in silico* des constantes métaboliques des COV, très peu d'approches valides ont été développées dans la littérature (Gargas et al. 1988, Waller et al. 1996). De toutes les méthodologies et approches retrouvées dans la littérature, celles basées sur les fragments moléculaires (modélisations QSPR) comme seules informations pour estimer les paramètres physicochimiques et biochimiques des modèles PCBP sont particulièrement intéressantes (Béliveau et al. 2003, 2005). Développer des modèles QSPR pour les paramètres entrants des modèles PCPB nécessite au départ une taille échantillonnale raisonnable des valeurs expérimentales des paramètres à estimer. Or, de par le nombre considérable de COV qui existent, les chercheurs sont très souvent confrontés à un manque de données expérimentales pour élaborer de telles approches. Raison pour laquelle il a été nécessaire de développer dans le présent travail des algorithmes permettant d'effectuer des extrapolations inter-tissulaire entre les CP et des extrapolations inter-espèce entre les CM à partir de modèles QSPR.

Dans les articles 1 et 2, des relations quantitatives entre $P_{s:a}$, $P_{g:a}$ individuellement et les fragments moléculaires qui constituent les COV ont été établies suite à des analyses de régression multilinéaire. Les valeurs estimées de $P_{s:a}$ et $P_{g:a}$ qui en découlent se corrèlent bien aux valeurs expérimentales que ce soit chez le rat ou l'humain (le coefficient de corrélation R^2 allant de 0,836 à 0,982). À partir des volumes en lipides neutres dans le muscle, le foie et le gras, les valeurs de $P_{m:a}$ et $P_{f:a}$ ont été déduites de $P_{g:a}$. D'une manière générale, cette extrapolation inter-tissulaire à partir du modèle QSPR pour $P_{g:a}$ a donné des résultats similaires à ceux obtenus expérimentalement (R^2 allant de 0,801 à 0,985). Toutefois, sachant que la solubilité des COV dans les tissus dépend majoritairement de leur solubilité dans les lipides et l'eau contenus dans les tissus (Poulin et Krishnan 1996a, 1996c), les substances pour lesquelles les valeurs de $P_{m:a}$ et $P_{f:a}$ n'ont pas été estimées convenablement concernent les substances dont la solubilité dans l'eau est particulièrement importante.

L'extrapolation inter-tissulaire de $P_{g:a}$ vers $P_{s:a}$ sur la base des différences en lipides neutres entre le sang et le gras n'a pas donné les résultats escomptés que ce soit chez le rat ou chez l'humain. En d'autres termes, il existait de grandes discordances entre les valeurs expérimentales et prédites de $P_{s:a}$ (les R^2 étaient de l'ordre de 0,4). Ceci peut s'expliquer par l'existence de liaisons entre les COV et les protéines du sang (particulièrement l'hémoglobine), phénomène dont cette approche d'extrapolation ne tient pas compte. En fait, l'hypothèse quant à la de liaisons protéiniques entre les COV et le sang est confirmée chez le rat. Cependant, dans le cas de l'humain, il plane encore un doute (Poulin et Krishnan 1996b). Toutefois, le fait que l'exercice d'extrapolation inter-tissulaire selon la méthodologie présentée dans cette étude n'ait pas aussi donné de résultats plus

satisfaisants chez l'humain tend à confirmer que le phénomène de liaisons entre les COV et les protéines sanguines existe également chez cette espèce.

En ce qui concerne les constantes métaboliques, les modèles QSPR sur la base de fragments moléculaires ont d'abord été développés pour V_{\max} et K_m du rat. Les modèles obtenus ont donné alors de faibles coefficients de corrélation entre les valeurs expérimentales et prédites (R^2 était de l'ordre de 61% pour V_{\max} et 51% pour K_m) (Ces résultats ne sont pas présentés ici). Cette observation est similaire à celle de Béliveau et al. (2003, 2005). Toutefois, étant donné que la relation $CL_{\text{int}} = V_{\max}/K_m$ peut être utilisée dans les équations différentielles des modèles PCBP pour quantifier le métabolisme au niveau du foie, un modèle QSPR a alors été développé pour CL_{int} . Ici, le modèle QSPR obtenu a permis d'estimer CL_{int} du rat à partir des fragments moléculaires qui constituent les COV avec un R^2 entre les valeurs estimées et expérimentales de l'ordre de 0,988 (Article 1). Par la suite, simplement sur la base d'une déduction mathématique, un algorithme a été développé pour estimer les valeurs de CL_{int} de l'humain à partir de celles obtenues par QSPR chez le rat (Article 2).

Pour certains COV, l'absorption dermale est loin d'être négligeable. Développer un modèle PCBP qui tient compte de cette voie d'absorption nécessite d'utiliser des valeurs de $P_{\text{sc:a}}$ et K_p parmi les intrants. Les valeurs expérimentales de $P_{\text{sc:a}}$ chez l'humain de plusieurs COV sélectionnés dans les bases de données de cette étude n'existent pas dans la littérature; raison pour laquelle, la relation empirique entre $P_{\text{sc:w}}$ et $P_{\text{o:w}}$ publiée par Roberts et al. (1975) pour les substances volatiles non-électrolytes et reprise par Shatkin et Brown (1991) a été utilisée dans cette étude pour estimer les valeurs de $P_{\text{sc:a}}$. Ainsi, des modèles

QSPR pour $P_{o:w}$ ainsi que $P_{w:a}$ sachant que $P_{sc:a} = P_{sc:w}/P_{w:a}$, ont été développés sur la base de fragments moléculaires qui constituent les COV de cette étude (Article 2). Les bonnes corrélations qui existent entre les valeurs expérimentales et prédites aussi bien de $P_{o:w}$ que de $P_{w:a}$ appuient les hypothèses de départ (Béliveau et al. 2003, 2005). De par l'inexistence de valeurs expérimentales de $P_{sc:a}$ des COV de cette étude, chez l'humain en particulier, un problème de validation des ses valeurs obtenues à partir du QSPR de $P_{o:w}$ et $P_{w:a}$ se pose. Pour pallier à cela, l'une des solutions est d'intégrer ces estimés dans un modèle PCBP et d'analyser par inspection visuelle les profils cinétiques simulés par le modèle et les valeurs expérimentales.

Les modèles intégrés QSPR-PCBP développés dans cette étude permettent de calculer les valeurs des CP et de CL_{int} sur la base d'information sur la structure moléculaire. Pour les COV nouvellement synthétisés et ceux pour lesquels les valeurs expérimentales des CP et de CL_{int} ne sont pas encore connues, ces modèles pourront être utilisés afin de prédire les doses internes (concentrations sanguines et tissulaires) chez le rat comme chez l'humain. En d'autres termes, avant de réaliser les études *in vivo*, la toxicocinétique des COV pourrait au préalable être simulée pour une exposition par inhalation (Article 1) ou multivoie, soit par inhalation et voie dermale (article 2) grâce aux modèles intégrés QSPR-PCBP élaborés dans ce travail.

Les premiers modèles intégrés QSPR-PCBP pour l'estimation des profils cinétiques des COV absorbés par inhalation ont été développés tout récemment (Béliveau et al. 2003, 2005). Toutefois, de tels modèles qui tiennent compte de l'absorption dermale n'ont jamais été élaborés dans la littérature. L'approche proposée dans cette étude constitue une bonne avancée vers la simulation de la cinétique des COV pour une exposition multivoie, soit par inhalation et voie cutanée, uniquement à partir des

informations sur la structure moléculaire de ces derniers. Ainsi, le modèle QSPR-PCBP développé dans l'article 1 peut être utilisé pour prédire la toxicocinétique des COV absorbés principalement par les poumons et majoritairement métabolisés dans le foie. Cependant, si l'absorption se fait également par la voie dermale, sans présence d'activité métabolique extra-hépatique, le modèle QSPR-PCBP de l'article 2 pourra être utilisé. L'une des originalités de ce travail est qu'il présente une méthodologie pour l'extrapolation inter-tissulaire des CP et inter-espèces de CL_{int} , à partir des données sur la nature et le nombre de fragments moléculaires des COV. Par ailleurs, dans le but d'améliorer et de développer davantage la modélisation intégrée QSPR-PCBP, il serait essentiel d'encourager les études expérimentales permettant d'estimer les déterminants de ce type de modèle.

PARTIE V
BIBLIOGRAPHIE

V. Bibliographie

- Andersen M.E.** (2003). Toxicokinetic modeling and its applications in chemical risk assessment. *Toxicol Lett.* 138:9-27.
- Andersen M.E. et Keller W.C.** (1984). Toxicokinetic principles in relation to percutaneous absorption and cutaneous toxicity. In: Drill, V.A. & Lazar, P., ed. *Cutaneous toxicity*, New York, Raven Press, pp. 9-27.
- Arms A.D. et Travis C.C.** (1988). Reference Physiological Parameters in Pharmacokinetic Modeling. Office of Health and Environmental Assessment. EPA. EPA/600/6-88/004, 1-1-7.16. Washington, DC.
- Basak S.C., Mills D. et Gute B.D.** (2006). Prediction of tissue: air partition coefficients--theoretical vs. experimental methods. *SAR QSAR Environ Res.* 17(5):515-532.
- Basak S.C., Mills D. et Mumtaz M.M.** (2007). A quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of dermal absorption using theoretical molecular descriptors. *SAR QSAR Environ Res.* 18(1-2):45-55.
- Basak S.C., Mills D., Hawkins D.M. et El-Masri H.A.** (2002). Prediction of tissue-air partition coefficients: a comparison of structure-based and property-based methods. *SAR QSAR Environ Res.* 13 (Issue 7 & 8):649-665.
- Basak S.C., Mills D., Hawkins D.M. et El-Masri H.A.** (2003). Prediction of human blood: air partition coefficient: a comparison of structure-based and property-based methods. *Risk Anal.* 23(6):1173-1184.
- Batterman S., Zhang L., Wang S. et Franzblau A.** (2002). Partition coefficients for the trihalomethanes among blood, urine, water, milk and air. *Sci Total Environ.* 284:237-247.
- Béliveau M., Lipscomb J., Tardif R. et Krishnan K.** (2005). Quantitative structure-property relationships for interspecies extrapolation of the inhalation pharmacokinetics of organic chemicals. *Chemical Research in Toxicology.* 18:475-485.
- Béliveau M., Tardif, R. et Krishnan, K.** (2003). Quantitative structureproperty relationships for physiologically based pharmacokinetic modeling of volatile organic chemicals in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 189:221-232.

- Connell D.W., Braddock R.D. et Mani S.V.** (1983). Prediction of the partition coefficient of lipophilic compounds in the air-mammal tissue system. *Sci Total Environ.* 1383-1396.
- Cronin M.T., Dearden J.C., Moss G.P. et Murray-Dickson G.** (1999). Investigation of the mechanism of flux across human skin *in vitro* by quantitative structure-permeability relationships. *Eur J Pharm Sci.* 7(4):325-330.
- Csanády G.A. et Laib R.J.** (1990). Use of linear free energy relationships in toxicology: prediction of partition coefficients of volatile lipophilic compounds. *Arch Toxicol.* 64(7):594-6.
- Dedrick R.L., Zaharko D.S. et Lutz R.J.** (1973). Transport and binding of methotrexate in vivo. *J Pharm Sci.* 62: 882-890
- El Tayar N., Tsai R.S., Testa B., Carrupt P.A., Hansch C. et Leo A.** (1991). Percutaneous penetration of drugs: a quantitative structure-permeability relationship study. *J Pharm Sci.* 80(8):744-749.
- Fiserova-Bergerova V.** (1983). Modelling of inhalation exposure to vapors. In: Fiserova-Bergerova V. (ed) *Modelling of inhalation exposure to vapors: uptake, distribution and elimination*, vol. 1. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Fiserova-Bergerova V. et Diaz. M.L.** (1986). Determination and prediction of tissue-gas partition coefficients. *Int Arch Occup Environ Health.* 58:75-87.
- Gargas M.L., Andersen M.E. et Clewell H.J.** (1986a). A physiologically based simulation approach for determining metabolic constants from gas uptake data. *Toxicol Appl Pharmacol.* 86(3):341-52.
- Gargas M.L., Clewell H.J. et Andersen M.E.** (1986b). Gas uptake inhalation techniques and the rates of metabolism of chloromethanes, chloroethanes and chloroethylene in the rat. *Inhal. Toxicol.* 2:319.
- Gargas M.L.** (1990). An exhaled breath chamber system for assessing rates of metabolism and rates of gastrointestinal absorption with volatile chemicals. *J. Am. Coll. Toxicol.* 9:447-453.
- Gargas M.L., Seybold P.G. et Andersen M.E.** (1988). Modeling the tissue solubilities and metabolic rate constant (V_{\max}) of halogenated methanes, ethanes, and ethylenes. *Toxicol. Lett.* 43:235-256.

- Gargas M.L. et Andersen M.E.** (1989). Determining kinetic constants of chlorinated ethane metabolism in the rat from rates of exhalation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 99(2):344-353.
- Geinoz S., Guy R.H., Testa B. et Carrupt P.A.** (2004). Quantitative structure-permeation relationships (QSPeRs) to predict skin permeation: a critical evaluation. *Pharm Res.* 21(1):83-92.
- Ghafourian T. et Fooladi S.** (2001). The effect of structural QSAR parameters on skin penetration. *Int J Pharm.* 217(1-2):1-11.
- Haddad S., Beliveau M., Tardif R. et Krishnan K.** (2001). A PBPK modeling-based approach to account for interactions in the health risk assessment of chemical mixtures. *Toxicol Sci.* 63(1):125-131.
- Haddad S., Pelekis M. et Krishnan K.** (1996). A methodology for solving physiologically based pharmacokinetic models without the use of simulation softwares. *Toxicol Lett.* 85(2):113-126.
- Haddad S., Tardif R., Charest-Tardif G. et Krishnan K.** (1999). Physiological modeling of the toxicokinetic interactions in a quaternary mixture of aromatic hydrocarbons. *Toxicol Appl Pharmacol.* 161(3):249-257.
- Hansen H., Rasmussen P., Fredenslund A., Schiller M. et Gmehling J.** (1991) Vapor-liquid equilibria by UNIFAC group contribution: 5. revision and extension. *Ind. Eng. Chem. Res.* 30:2352-58.
- Hostynek J.J. et Magee P.S.** (1997). Modelling *in vivo* human skin absorption. *Quant Struct-Act Relat.* 16:473-479.
- Kamlet M.J., Doherty R.M., Fiserova-Bergerova V., Carr P.W., Abraham M.H. et Taft R.W.** (1987). Solubility properties in biological media 9: prediction of solubility and partition of organic nonelectrolytes in blood and tissues from solvatochromic parameters. *J Pharm Sci.* 76:14-17.
- Kaneko T., Wang P.Y. et Sato A.** (1994). Partition coefficients of some acetate esters and alcohols in water, blood, olive oil, and rat tissues. *Occup Environ Med.* 51(1):68-72.
- Katritzky A.R., Dobchev D.A., Fara D.C., Hur E., Tamm K., Kurunczi L., Karelson M., Varnek A. et Solov'ev V.P.** (2006). Skin permeation rate as a function of chemical structure. *J Med Chem.* 49(11):3305-3314.

- Kezic S., Monster A.C., Krüse J. et Verberk M.M.** (2000). Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*. 73(6):415-22.
- Krishnan K. et Andersen M.E.** (2001). Physiologically based pharmacokinetic modeling in toxicology. Chapter 5 in *Principles and methods of toxicology*. 4th edition, Wallace Hayes. 193-241.
- Krishnan K., Clewell H.J. 3rd. et Andersen M.E.** (1994). Physiologically based pharmacokinetic analyses of simple mixtures. *Environ Health Perspect.* 102 Suppl 9:151-155.
- Kumarathasan P., Otson R. et Chu I.** (1998). Application of an automated HS-GC method in partition coefficient determination for xylenes and ethylbenzene in rat tissues. *Chemosphere*. 37 (1):159-178.
- Lass W.** (1987). Estimation of blood/partition coefficients of organic solvents. *QSAR in Drug Design and Toxicology*. © 1987 Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam.
- Lin J.H., Sugiyama Y., Awazu S. et Hanano M.** (1982). *In vitro* and *in vivo* evaluation of the tissue-to-blood partition coefficient for physiological pharmacokinetic models. *J Pharmacokinet Biopharm.* 10(6):637-647.
- Mattie D.R., Bates G.D., Jepson G.W., Fisher J.W. et McDougal J.N.** (1994). Determination of skin:air partition coefficients for volatile chemicals: experimental method and applications. *Fundam Appl Toxicol.* 22(1):51-57.
- McDougal J.N., Jepson G.W., Clewell H.J., MacNaughton M.G. et Andersen M.E.** (1986). A physiological pharmacokinetic model for dermal absorption of vapors in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 85(2), 286-294.
- McDougal J.N., Jepson G.W., Clewell H.J. and Andersen M.E.** (1985). Dermal absorption of dihalomethane vapors. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79(1), 150-158.
- Meulenberg C.J. et Vijverberg H.P.** (2000). Empirical relations predicting human and rat tissue:air partition coefficients of volatile organic compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 165:206-216.
- Meulenberg C.J., Wijnker A.G. et Vijverberg H.P.** (2003). Relationship between olive oil:air, saline:air, and rat brain:air partition coefficients of organic solvents *in vitro*. *J Toxicol Environ Health A*. 66(20):1985-1998.

- Mortensen N., Eide I., Zahlse K. et Nilsen O.G.** (2000). Prediction of *in vivo* metabolic clearance of 25 different petroleum hydrocarbons by a rat liver head-space technique. *Arch Toxicol.* 74:308-312.
- Ochsner A.B et Sokoloski T.D.** (1985). Prediction of solubility in nonideal multicomponent systems using the UNIFAC group contribution model. *J Pharm Sci.* 74 (6):634-7.
- Parham F.M., Kohn M.C., Matthews H.B., DeRosa C. et Portier C.J.** (1997). Using structural information to create physiologically based pharmacokinetic models for all polychlorinated biphenyls. *Toxicol Appl Pharmacol.* 144(2):340-347.
- Perbellini L., Brugnone F., Caretta D. et Maranelli G.** (1985). Partition coefficients of some industrial aliphatic hydrocarbons (C5-C7) in blood and human tissues. *Br J Ind Med.* 42(3):162-167.
- Pierce C.H., Dills R.L., Silvey G.W. et Kalman D.A.** (1996). Partition coefficients between human blood or adipose tissue and air for aromatic solvents. *Scand J Work Environ Health.* 22(2):112-118.
- Potts R.O. et Guy R.H.** (1992). Predicting skin permeability. *Pharm Res.* 9(5):663-669.
- Potts R.O. et Guy R.H.** (1995). A predictive algorithm for skin permeability: the effects of molecular size and hydrogen bond activity. *Pharm Res.* 12(11):1628-1633.
- Poulin P. et Krishnan K.** (1996a). A mechanistic algorithm for predicting blood:air partition coefficients of organic chemicals with the consideration of reversible binding in hemoglobin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 136(1):131-137.
- Poulin P. et Krishnan K.** (1996b). A tissue composition-based algorithm for predicting tissue:air partition coefficients of organic chemicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 136(1):126-30.
- Poulin P. et Krishnan K.** (1996c). Molecular structure-based prediction of partition coefficients of organic chemicals for physiological pharmacokinetic models. *Toxicol. Methods.* 6(3):117-137.
- Roberts M.S., Triggs E.J. et Anderson R.A.** (1975). Permeability of solutes through biological membranes measured by a desorption technique. *Nature.* 257(5523):225-7.
- Sato A. et Nakajima T.** (1979). Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Br J Ind Med.* 36(3):231-234.

- Shatkin J.A. et Brown H.S.** (1991). Pharmacokinetics of the dermal route of exposure to volatile organic chemicals in water: a computer simulation model. *Environ Res.* 56(1):90-108.
- Smith A.Q., Campbell J.L., Keys D.A. et Fisher J.W.** (2005). Rat tissue and blood partition coefficients for n-alkanes (C8 to C12). *Int. J. Toxicol.* 24:35-41.
- Tardif R., Charest-Tardif G., Brodeur J. et Krishnan K.** (1997). Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* 144(1):120-134.
- Thrall K.D., Gies R.A., Muniz J., Woodstock A.D. et Higgins G.** (2002). Route-of-entry and brain tissue partition coefficients for common superfund contaminants. *J Toxicol Environ Health A.* 65 (24):2075-86.
- Tichy M., Fiserova-Bergerova V. et Di Carlo F.J.** (1984). Estimation of biostability of hydrophilic compounds - QSAR study. In *Toxicol. and xenobiochem.* 1985. © Elsevier science publishers B.V., Amsterdam WA 671 Q12.
- US EPA.** (1992). Dermal Exposure Assessment : Principles and Applications. Office of Research and Development. Table 5-7, "Predicted Kp Estimates for Common Pollutants," EPA/600/8-91/011B. Washington, DC.
- Van Rees H.** (1974). The partition coefficients of styrene between blood and air and between oil and blood. *Int Arch Arbeitsmed.* 33(1):39-47.
- Waller C.L., Evans M.V. et McKinney J.D.** (1996). Modeling the cytochrome P450-mediated metabolism of chlorinated volatile organic compounds. *Drug Metab Dispos* 24(2):203-210.
- Yamaguchi T., Yabuki M., Saito S. et Watanabe M.** (1996). Research to develop a predicting system of mammalian subacute toxicity. III. Construction of a predictive toxicokinetic model. *Chemosphere* 33:2441-2468.

PARTIE VI
ANNEXE

Tableau AI. Équations basées sur d'autres paramètres physicochimiques pour la prédiction des coefficients de partage sang:air (P_b), muscle:air (P_m), foie:air (P_l) et tissus adipeux:air (P_f).

Algorithm	n	R ²	Chemicals	Species	Authors
Pblood:air (P_b)					
$P_b = 0.0072 * P_{oil,a} + 0.898 * P_{s,a} + 0.03$	109	0.99	VOC	Human	Meulenberg and Vijverberg 2000
$P_b = 0.0054 * P_{oil,a} + 0.931 * P_{s,a} + 1.16$	92	0.93	VOC	rat	Meulenberg and Vijverberg 2000
$\text{Log}P_b = 0.553 * \text{Log}P_{oil,a} + 0.351 * \text{Log}P_{s,a} - 0.286$	55	0.928	Ethanes, Propanes, Aliphatics, Ethylenes, Aromatics, Ethers	Rat	Gargas et al. 1989
$\text{Log}P_b = 0.581 * \text{Log}P_{oil,a} + 0.332 * \text{Log}P_{s,a} - 0.559$	36	0.875	Ethanes, Propanes, Aliphatics, Ethylenes, Aromatics, Ethers	Human	Gargas et al. 1989
$\text{Log}P_b = 0.48 \text{Log}S_w + 0.75 \text{Log}(1000/VP) + 1.67 \text{Log}S_T - 2.77$	34	0.931	Different organic solvents	rat	Lass 1987
$\text{Log}P_b = 0.45 * \text{Log}S_w + \text{Log}(1000/VP) - 0.40$	34	0.901	Different organic solvents	rat	Lass 1987
$\text{Log}P_b = 0.31 * \text{Log}S_w + 3.90 * \text{Log}S_T - 4.53$	34	0.386	Different organic solvents	rat	Lass 1987
$\text{Log}P_b = 0.37 * \text{Log}S_w + 10.09 \text{BP} * \text{Log}S_T - 38.40$	34	0.821	Different organic solvents	rat	Lass 1987
$\text{Log}P_b = 0.484 * \text{Log}P_{sal,a} + 0.619 * \text{Log}P_{o,a} - 1.84$	31	0.899	Diverse chemicals	Human	Basak et al. 2003
$\text{Log}P_b = 0.426 * \text{Log}P_{oil,a} + 0.515 * \text{Log}P_{sal,a} - 0.07$	25	0.9536	Halogenated Methanes, Ethanes and Ethylenes	rat	Gargas et al. 1988
$\text{Log}P_b = 0.5319 * \text{Log}(P_{w,a} * P_{oil,a}) - 0.6737$	20	0.9355	Chlorinated hydrocarbons	Human	Sato and Nakajima 1979
$P_b = (RT/H) * (V_L P_{o,w}^{0.85} + V_p(86.2/P_{o,w} + 3.70) + V_w)$	19	0.958	Haloalkane, Aromatic	Rat, Human	Connell et al. 1993
$\text{Log}P_b = 0.446 * \text{Log}P_{s,a} + 0.629 * \text{Log}P_{o,a} - 1.98$	18	0.846	Haloalkanes	Human	Basak et al. 2003
$\text{Log}P_b = -0.984 * \text{Log}P_{w,a} + 0.053$	14		Ketones, Ethers, Gases	rat	Tichy et al. 1984
$P_b = -0.89 * P_{w,a} + 0.011 * P_{oil,a}$	14		Ketones, Ethers, Gases	rat	Tichy et al. 1984
$\text{Log}P_b = 0.22 \text{Log}P_{w,a} + 0.67 \text{Log}P_{oil,a} - 0.98$	10	0.923	Aromatic hydrocarbons	rat	Lass 1987
$\text{Log}P_b = 0.65 * \text{Log}P_{oil,a} - 0.84$	10	0.929	Aromatic hydrocarbons	rat	Lass 1987

$\text{LogP}_b = -0.81 * \text{LogS}_w + 1.78$	10	0.697	Aromatic hydrocarbons	rat	Lass 1987
$\text{LogP}_b = 0.22 * \text{LogS}_w + 10.78 * \text{LogBp} - 40.99$	9	<i>0.8028</i>	Chlorinated hydrocarbons	rat	Lass 1987
$\text{LogP}_b = 0.35 * \text{LogS}_w + 0.79 * \text{Log}(1000/\text{VP}) + 1.34 * \text{LogS}_T - 2.23$	9	<i>0.971</i>	Chlorinated hydrocarbons	rat	Lass 1987
$\text{LogP}_b = 0.38 * \text{LogS}_w + 0.91 * \text{Log}(1000/p) - 0.45$	9	<i>0.797</i>	Chlorinated hydrocarbons	rat	Lass 1987
$P_b = 0.90 * P_{w,a} - 461$	8	<i>1.1449</i>	Acetate esters and Alcohols	rat	Kaneko et al. 1994
$\text{LogP}_b = 1.07 * \text{LogP}_{w,a} + 0.27 \text{LogP}_{oil,a} - 0.79$	7	<i>0.923</i>	Ketones	rat	Lass 1987
$\text{LogP}_b = 0.45 * \text{LogP}_{w,a} + 1.21$	7	<i>0.587</i>	Ketones	rat	Lass 1987
$\text{LogP}_b = 0.11 * \text{LogS}_w + 1.91$	7	<i>0.533</i>	Ketones	rat	Lass 1987
$\text{LogP}_b = -0.338 * \text{LogP}_{oil,a} + 3.212$	6	0.7534	Ketones	rat	Tichy et al. 1984
$\text{LogP}_b = 0.685 * \text{LogP}_{oil,a} - 0.6565$	4	0.975	Trihalomethanes	Human	Batterman et al. 2002
$\text{LogP}_b = 0.695 * \text{LogP}_{oil,a} - 1.076$			Polyhalogenated hydrocarbons, Ethers, Gases	rat	Tichy et al. 1984
$P_b = P_{o,w} * P_{w,a} * (0.0033 + 0.00072) + P_{w,a} * (0.82 + 0.0017)$			Ketones, Alcohols, Alkanes, Aromatics, Haloalkanes	Human	Poulin and Krishnan 1996
$P_b = P_{o,w} * P_{w,a} * (0.0013 + 0.0006) + P_{w,a} * (0.84 + 0.0014)$			Ketones, Alcohols, Alkanes, Aromatics, Haloalkanes	rat	Poulin and Krishnan 1996
P_{muscle:air} (P_m)					
$P_m = 0.010 * P_{oil,a} + 0.772 * P_{sal,a} + 0.29$	76	<i>0.82</i>	VOC	rat	Meulenberg and Vijverberg 2000
$\text{LogP}_m = 0.644 * \text{LogP}_{oil,a} + 0.180 * \text{LogP}_{sal,a} - 0.725$	55	<i>0.879</i>	Ethanes, Propanes, Aliphatics, Ethylenes, Aromatics, Ethers	Rat	Gargas et al. 1989
$P_m = 0.014 * P_{oil,a} + 0.384 * P_{sal,a} + 0.94$	35	<i>0.99</i>	VOC	Human	Meulenberg and Vijverberg 2000
$P_m = 7.6 * P_b - 0.7$	9	0.9347	Aliphatic Hydrocarbons (C5-C7)	human	Perbellini et al. 1985
$P_m = (0.035 + 0.003) * P_{o,w} * P_{w,a} + (0.75 + 0.007) * P_{w,a}$			Ketones, Alcohols, Alkanes, Aromatics, Haloalkanes	Human	Poulin and Krishnan 1996
$\text{LogP}_m = 0.477 * \text{LogP}_{oil} + 0.365 * \text{LogP}_{sal,a} - 0.374$	25	0.9382	halogenated Methanes, Ethanes,	rat	Gargas et al. 1988

$P_m = P_{ow} * P_{wa} * (0.009 + 0.003) + P_{wg} * (0.74 + 0.007)$			Ethylenes		
			Ketones, Alcohols, Alkanes,	rat	Poulin and Krishnan 1996
			Aromatics, Haloalkanes		
$\text{Log}P_m = 0.652 * \text{Log}P_{oil,a} - 0.702$			Polyhalogenated hydrocarbons, Ethers,	rat	Tichy et al. 1984
			Gases		
Pliver:air (P_I)					
$P_I = 0.026 * P_{oil,a} + 0.878 * P_{sal,a} + 2.36$	77	0.92	VOC	rat	Meulenberg and Vijverberg 2000
$\text{Log}P_I = 0.730 * \text{Log}P_{oil,a} + 0.128 * \text{Log}P_{sal,a} - 0.550$	55	0.903	Ethanes, Propanes, Aliphatics,	Rat	Gargas et al. 1989
			Ethylenes, Aromatics, Ethers		
$P_I = 0.028 * P_{oil,a} + 0.79$	28	0.88	VOC	Human	Meulenberg and Vijverberg 2000
$P_I = 5.6 * P_b + 2$	9	0.8479	Aliphatic hydrocarbons (C5-C7)	human	Perbellini et al. 1985
$P_I = (0.035 + 0.0075) * P_{ow} * P_{wa} + (0.70 + 0.0175) * P_{wg}$			Ketones, Alcohols, Alkanes,	rat	Poulin and Krishnan 1996
			Aromatics, Haloalkanes		
$P_I = (0.039 + 0.0084) * P_{ow} * P_{wa} + (0.72 + 0.020) * P_{wg}$			Ketones, Alcohols, Alkanes,	Human	Poulin and Krishnan 1996
			Aromatics, Haloalkanes		
$\text{Log}P_I = 0.574 * \text{Log}P_{oil,a} + 0.302 * \text{Log}P_{sal,a} - 0.278$	25	0.945	halogenated Methanes, Ethanes,	rat	Gargas et al. 1988
			Ethylenes		
$\text{Log}P_I = 0.871 * \text{Log}P_{oil,a} - 1.044$			Polyhalogenated hydrocarbons, Ethers,	rat	Tichy et al. 1984
			Gases		
Pfat:air (P_F)					
$P_F = 0.594 * P_{oil,a} + 0.085 * P_{sal,a} + 9.40$	76	0.86	VOC	rat	Meulenberg and Vijverberg 2000
$\text{Log}P_F = 0.920 * \text{Log}P_{oil,a} + 0.136$	55	0.946	Ethanes, Propanes, Aliphatics,	Rat	Gargas et al. 1989
			Ethylenes, Aromatics, ether		
$\text{Log}P_F = 0.927 * \text{Log}P_{oil,a} - 0.032 * \text{Log}P_{sal,a} + 0.120$	55	0.947	Ethanes, Propanes, Aliphatics,	Rat	Gargas et al. 1989

$P_f=0.447*P_{oil,a}+0.075*P_{sal,a}+6.59$	41	<i>0.92</i>	Ethylenes, Aromatics, ether VOC	Human	Meulenberg and Vijverberg 2000
$P_f=205*P_b-8.7$	9	0.9553	Aliphatic Hydrocarbons (C5-C7)	human	Perbellini et al. 1985
$LogP_f=1.027*LogP_{oil,a}-0.046*LogP_{sal,a}-0.119$	25	0.9701	Halogenated Methanes, Ethanes, Ethylenes	rat	Gargas et al. 1988
$P_f=(0.853+0.0006)*P_{ow}*P_{wa}+(0.12+0.0014)*P_{wa}$			Ketones, Alcohols, Alkanes, Aromatics, Haloalkanes	rat	Poulin and Krishnan 1996
$P_f=(0.798+0.0006)*P_{ow}*P_{wa}+(0.15+0.0014)*P_{wa}$			Ketones, Alcohols, Alkanes, Aromatics, Haloalkanes	Human	Poulin and Krishnan 1996
$LogP_f=0.901*LogP_{oil,a}+0.15$			Polyhalogenated hydrocarbons, Ethers, Gases	rat	Tichy et al. 1984

Les R^2 exprimés en italique correspondent aux coefficients de corrélation entre les valeurs expérimentales et prédites des coefficients de partage concernés.

Tableau AII. Équations basées sur des descripteurs chimiques et moléculaires pour la prédiction des coefficients de partage sang:air (P_b), muscle:air (P_m), foie:air (P_l) et tissus adipeux:air (P_f).

Algorithm	n	R ²	Chemical	Species	Authors
Pblood:air (P_b)					
$\text{Log}P_b = 0.39 \cdot E + 0.97 \cdot S + 3.80 \cdot A + 2.69 \cdot B + 0.41 \cdot \text{Log}P_{a:\text{hex}} - 1.18$	155	0.94	Alkanes, Alkenes, Aromatics, Alcohols, Ketones, Ethers	Human	Abraham et al. 2005
$\text{Log}P_b = 0.56 \cdot E + 1.06 \cdot S + 3.64 \cdot A + 2.41 \cdot B + 0.29 \cdot \text{Log}P_{a:\text{hex}} - 0.75$	127	0.91	Alkanes, Alkenes, Aromatics, Alcohols, Ketones, Ethers	Rat	Abraham et al. 2005
$\text{Log}P_b = 0.0718 \cdot n\text{CH}_3 + 0.109 \cdot n\text{CH}_2 + 0.0789 \cdot n\text{CH} - 0.606 \cdot n\text{C} - 0.494 \cdot n\text{CC} + 0.236 \cdot n\text{H} + 0.834 \cdot n\text{Br} + 0.481 \cdot n\text{Cl} + 0.0203 \cdot n\text{F} + 2.85 \cdot n\text{AC} - 0.292 \cdot n\text{H}_{\text{AC}}$	46	0.967	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Rat	Beliveau et al. 2003
$^sP_b = 0.002 \cdot P_{o,a} + 0.8423 \cdot P_{w,a} + f_b \cdot 0.156 \cdot P_{p,a}$	46	0.8303	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Rat	Beliveau et al. 2004
$^sP_b = 0.004 \cdot P_{o,a} + 0.8217 \cdot P_{w,a} + f_b \cdot 0.1743 \cdot P_{p,a}$	30	0.7537	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Human	Beliveau et al. 2004
$\text{Log}P_b = 0.811^1X^v - 0.023(1/X^v_s) - 0.262^3X^v_c - 0.269$	25	0.8552	Halogenated Alkanes and Alkenes	Rat	Gargas et al. 1988
$\text{Log}P_b = 0.443Q_H - 0.303N_F - 0.225N_{Cl} + 0.510N_{Br} + 0.155N_C - 0.104$	25	0.942	Halogenated Alkanes and Alkenes	Rat	Gargas et al. 1988
$\text{Log}P_b = 0.541^1X^v - 0.026(1/X^v_s) + 0.269Q_H - 0.436^4X^v_c + 0.063N_{Cl} - 0.218$	25	0.9632	Halogenated Alkanes and Alkenes	Rat	Gargas et al. 1988
$\text{Log}P_b = 0.86 - 4.86 \cdot (V_l/100) - 0.23 \cdot \pi + 3.30 \cdot \beta_m$	17	0.99	Alcohol, Ketone, Aromatic, Haloalkane	Human	Kamlet et al. 1987
$\text{Log}P_b = -0.51 \cdot \text{Log}(1000/VP) + 0.37$	10	0.877	Aromatic hydrocarbons	Rat	Lass 1987
$\text{Log}P_b = 0.27 \cdot \text{Log}(1000/VP) + 5.10 \cdot \text{Log}S_T - 6.67$	9	0.8172	Chlorinated hydrocarbons	Rat	Lass 1987

$\text{LogP}_b = 0.63 * \text{Log}(1000/\text{VP}) + 0.38$	9	0.7208	Chlorinated hydrocarbons	Rat	Lass 1987
$\text{LogP}_b = 7.86 * \text{LogS}_T - 10.40$	9	0.7761	Chlorinated hydrocarbons	Rat	Lass 1987
$\text{LogP}_b = 8.9 * \text{Bp} - 33.40$	9	0.7005	Chlorinated hydrocarbons	Rat	Lass 1987
$\text{P}_b = 0.20 * (1/\text{S}_w) + 3.51$	5	0.98	n-Alkanes	Rat	Smith et al. 2005
$\text{LogP}_b = 0.321 * \text{N}_{Br} + 1.06$	4	0.994	Trihalomethanes	Human	Batterman et al. 2002
$\text{LogP}_b = 0.0072 * \text{MW} + 0.197$	4	0.994	Trihalomethanes	Human	Batterman et al. 2002
$\text{LogP}_b = 0.00109 * \text{Bp} - 2.584$	4	0.992	Trihalomethanes	Human	Batterman et al. 2002

P_{muscle:air} (P_m)

$\text{LogP}_m = -0.0197 * \text{nCH}_3 + 0.122 * \text{nCH}_2 + 0.266 * \text{nCH} - 0.105 * \text{nC} - 0.707 * \text{nCC} + 0.0813 * \text{nH} + 0.622 * \text{nBr} + 0.322 * \text{nCl} - 0.911 * \text{nF} + 3.65 * \text{nAC} - 0.446 * \text{nH_AC}$	46	0.954*	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Rat	Beliveau et al. 2003
$\text{P}_m = 0.0117 * \text{P}_{o,a} + 0.7471 * \text{P}_{w,a}$	46	0.8132	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Rat	Beliveau et al. 2004
$\text{LogP}_m = 0.995^1 \text{X}^v - 0.018(1/\text{X}_s^v) - 0.424^4 \text{X}_c^v + 0.602(1/\text{X}^v) - 1.334$	25	0.8707	Halogenated Methanes, Ethanes and Ethylenes	Rat	Gargas et al. 1988
$\text{LogP}_m = 0.379 \text{Q}_H - 0.278 \text{N}_{Cl} + 0.536 \text{N}_{Br} + 0.190 \text{N}_F + 0.169 \text{N}_C - 0.439$	25	0.9077	Halogenated Methanes, Ethanes, Ethylenes	Rat	Gargas et al. 1988
$\text{LogP}_m = 0.399^1 \text{X}^v - 0.0295 \text{Q}_H - 0.007(1/\text{X}_s^v) + 0.259^4 \text{X}_{pc}^v - 0.194 \text{N}_F - 0.217$	25	0.9429	Halogenated Methanes, Ethanes and Ethylenes	Rat	Gargas et al. 1988
$^5\text{P}_m = 0.0378 * \text{P}_{o,a} + 0.7573 * \text{P}_{w,a}$	23	0.5711	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Human	Beliveau et al. 2004
$\text{P}_m = 0.23 * (1/\text{S}_w) + 1.7$	5	0.93	n-Alkanes	Rat	Smith et al. 2005

Pliver:air (P_I)					
$\text{LogP}_I = 0.0155 \cdot n_{\text{CH}_3} + 0.234 \cdot n_{\text{CH}_2} + 0.359 \cdot n_{\text{CH}} + 0.318 \cdot n_{\text{C}} + 0.257 \cdot n_{\text{C}} - 0.0305 \cdot n_{\text{H}} + 0.7 \cdot n_{\text{Br}} + 0.384 \cdot n_{\text{Cl}} - 0.113 \cdot n_{\text{F}} + 3.76 \cdot n_{\text{AC}} - 0.408 \cdot n_{\text{H_AC}}$	46	0.973*	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Rat	Beliveau et al. 2003
$P_I = 0.0425 \cdot P_{o,a} + 0.7176 \cdot P_{w,a}$	46	0.8689*	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Rat	Beliveau et al. 2004
$\text{LogP}_I = 0.366 N_{\text{Cl}} + 0.588 N_{\text{Br}} + 0.345 Q_{\text{H}} - 0.179 N_{\text{F}} - 0.007$	25	0.9225	Halogenated Methanes, Ethanes, Ethylenes	Rat	Gargas et al. 1988
$\text{LogP}_I = 0.685^1 X^v - 0.232 Q_{\text{H}} - 0.020(1/X^v_s) + 0.298(1/X^v) + 0.104 N_{\text{Cl}} - 0.324$	25	0.9386	Halogenated Methanes, Ethanes and Ethylenes	Rat	Gargas et al. 1988
$\text{LogP}_I = 1.072^1 X^v - 0.021(1/X^v_s) + 0.647(1/X^v) - 0.304^4 X^v_c - 1.212$	25	0.8796	Halogenated Methanes, Ethanes, Ethylenes	Rat	Gargas et al. 1988
$\text{LogP}_I = 0.022 \cdot \text{Bp} - 4.638$	25	0.8468	Halogenated Alkanes and Alkenes	Rat	Csanady and Laib 1990
$P_I = 0.0473 \cdot P_{o,a} + 0.74 \cdot P_{w,a}$	23	0.578	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Human	Beliveau et al. 2004
$P_I = 0.34 \cdot (1/S_w) + 6.79$	5	0.99	n-Alkanes	Rat	Smith et al. 2005
Pfat:air (P_I)					
$\text{LogP}_I = 0.366 \cdot n_{\text{CH}_3} + 0.435 \cdot n_{\text{CH}_2} + 0.33 \cdot n_{\text{CH}} - 0.285 \cdot n_{\text{C}} + 0.327 \cdot n_{\text{CC}} - 0.155 \cdot n_{\text{H}} + 1.17 \cdot n_{\text{Br}} + 0.735 \cdot n_{\text{Cl}} - 0.0752 \cdot n_{\text{F}} + 2.92 \cdot n_{\text{AC}} - 0.558 \cdot n_{\text{H_AC}}$	46	0.995	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Rat	Beliveau et al. 2003
$^5 P_I = 0.8536 \cdot P_{o,a} + 0.1215 \cdot P_{w,a}$	46	0.9226	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Rat	Beliveau et al. 2004
$\text{LogP}_I = 0.734^1 X^v - 0.029 X^v_s - 1.570(1/X) - 0.559(1/X^v) - 0.0984^3 X^v_c + 2.213$	25	0.9779	Halogenated Methanes, Ethanes and Ethylenes	Rat	Gargas et al. 1988
$\text{LogP}_I = 0.563 N_{\text{Cl}} + 1.028 N_{\text{Br}} + 0.467 N_{\text{C}} + 0.270 Q_{\text{H}} - 0.199 N_{\text{F}} - 0.097$	25	0.9781	Halogenated Methanes, Ethanes and Ethylenes	Rat	Gargas et al. 1988

$\text{Log}P_f = 1.037^1 X^v - 0.199 N_F - 0.177^3 X^v_c + 0.022 Q_H + 0.183 N_{Cl} - 0.0036$	25	0.9854	Halogenated Methanes, Ethanes and Ethylenes	Rat	Gargas et al. 1988
$\text{Log}P_f = 0.032 * Bp - 5.456$	25	0.9222	Halogenated Alkanes and Alkenes	Rat	Csanady and Laib 1990
$^s P_f = 0.7986 * P_{o,a} + 0.1514 * P_{w,a}$	23	<i>0.7055</i>	Halomethanes, Haloethanes, Alkanes, Alkenes, Aromatic hydrocarbons	Human	Beliveau et al. 2004
$P_f = 143.8 * (1/S_w) - 4.59$	5	0.98	n-Alkanes	Rat	Smith et al. 2005

Les R^2 exprimés en italique correspondent aux coefficients de corrélation entre les valeurs expérimentales et prédites des coefficients de partage concernés.

$^s P_{oil,a}$, $P_{w,a}$ et $P_{p,a}$ utilisés dans ces équations ont été calculés à partir des formules suivantes :

$$\text{Log}P_{oil,a} = 0.354 * nCH_3 + 0.441 * nCH_2 + 0.377 * nCH - 0.354 * nC + 197 * nCC + 0.134 * nH + 1.174 * nBr + 0.776 * nCl + 0.136 * nF + 3.729 * nAC - 0.19 * nH_AC$$

$$\text{Log}P_{w,a} = -0.0376 * nCH_3 - 0.223 * nCH_2 - 0.477 * nCH - 1.49 * nC - 1.94 * nCC + 0.555 * nH + 0.622 * nBr + 0.468 * nCl + 0.229 * nF + 0.650 * nAC - 0.0624 * nH_AC$$

$$\text{Log}P_{p,a} = +0.306 * nCH_3 + 0.182 * nCH_2 - 0.111 * nCH - 1.06 * nC - 0.877 * nCC + 0.492 * nH + 1.15 * nBr + 0.764 * nCl + 0.241 * nF + 1.97 * nAC - 0.0281 * nH_AC$$

Tableau AIII. Équations pour l'estimation des coefficients de partage sang:tissus adipeux ($P_{b:f}$), foie:sang ($P_{l:b}$), muscle:sang ($P_{m:b}$).

Algorithm	n	R^2	Chemicals	Species	Authors
Pblood:fat ($P_{b:f}$)					
$\text{Log}P_{b,f} = -0.79 * \text{Log}P_{o,w} + 0.31$	15	0.9139	Alcohols, Ketones, Aromatics, Alicyclics, Haloalkanes	Human	Kamlet et al. 1987
$\text{Log}P_{b,f} = -0.12 - 3.63 * (V_l/100) - 0.91 * \pi + 5.15 * \beta_m$	16	0.9841	Alcohols, Ketones, Aromatics, Haloalkanes	Human	Kamlet et al. 1987
Pliver:blood ($P_{l:b}$)					
$P_{l,b} = 0.0425 * P_{f,b} + 0.5770$	27	0.9189	Aliphatics, Cyclics, Aromatics Hydrocarbons, Alcohols, ketones, Alkanes, Alkenes	Human	Fiserova-Bergerova and Diaz Maria 1986
Pmuscle:blood ($P_{m:b}$)					
$P_{m,b} = 0.02855 * P_{f,b} + 0.6017$	35	0.8369	Aliphatics, Cyclics, Aromatics hydrocarbons, alcohol, ketone, alkane, alkene	Human	Fiserova-Bergerova and Diaz 1986
$P_{m,b} = 0.0326 * P_{f,b} + 0.4504$	34	0.9278	Aliphatic, Cyclic, Aromatic Hydrocarbons, Alcohols, Ketones, alkanes, alkenes	Human	Fiserova-Bergerova and Diaz 1986

Les R^2 exprimés en italique correspondent aux coefficients de corrélation entre les valeurs expérimentales et prédites des coefficients de partage concernés.

Tableau AIV. Équation pour l'extrapolation rat-humain des coefficients de partage sang:air (P_b) et tissus adipeux:air (P_f).

Algorithm	n	R ²	Chemicals	Species	Authors
Human $\text{Log}P_b = \text{Rat } \text{Log}P_b - 0.12$	86	0.94	Alkanes, Alkenes, Aromatics, Alcohols, Ketones, Ethers	Rat, Human	Abraham et al. 2005
Human $\text{Log}P_b = 1.014 * \text{Rat } \text{Log}P_b - 0.232$	36	0.9158	Ethanes, Propanes, Aliphatics, Ethylenes, Aromatics, Ethers	Rat, Human	Gargas et al. 1989
Human $\text{Log}P_b = 1.09 * \text{Rat } \text{Log}P_b - 0.799$	31	0.9274	Various chemicals	Rat, Human	Basak et al. 2003
Human $\text{Log}P_b = 1.08 * \text{Rat } \text{Log}P_b - 0.833$	18	0.9235	Haloalkanes	Rat, Human	Basak et al. 2003
$\text{Rat } P_f = 1.09 * \text{Human } P_f + 41$	6	0.98	Aromatic solvents	Rat, Human	Pierce et al. 1996